BEFUNDE UND BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI LYMPHOGRANULOMATOSE

(retrospektive Studie)

Claudia Croos

1978

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin, spez.Hämatologie
der Universität München

Komm. Leiter: Prof.Dr.med. R. Marx

Befunde und Behandlungsergebnisse bei Lymphogranulomatose

(retrospektive Studie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Croos

aus München, 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der

Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr.D.Huhn
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.R.Marx
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

All denen,

die mich bei meinem Studium gefördert haben,

in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Grundlagen	1
1.1.	Geschichtliche Daten	1
1.2.	Ätiologie	1
1.3.	Pathologie	2
1.3.1.	Makropathologie	2
1.3.2.	Histologie	3
1.4.	Klinisches Bild	4
1.5.	Stadieneinteilung	5
1.6.	Behandlung	6
2.	Eigene Untersuchungen und Diskussion der Ergebnisse	8
2.1.	Krankengut	9
2.1.1.	Untersuchungen und Normalwerte	9
2.1.2.	Therapeutisches Vorgehen	11
2.2.	Verteilung der Stadien	14
2.3.	Verteilung der histologischen Formen	15
2.4.	Alters- und Geschlechtsverteilung	21
2.5.	Organmanifestation	22
2.6.	Milzbefall, Splenektomie und Stadienänderung	26
2.7.	Laborbefunde	28
2.7.1.	Blutbild	28
2.7.2.	BKS	31
2.7.3.	Immunglobuline	32
2.7.4.	Alkalische Phosphatase	35
2.7.5.	Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virus	37
2.8.	Überlebenskurven	39
2.8.1.	Gesamtüberlebenskurve	40
2.8.2.	Überlebenskurve für männl. und weibl. Patienten	43
2.8.3.	Überlebenskurve für die "A"- und die "B"-Form	46
2.8.4.	Überlebenskurve für die Stadien I - IV	49
2.8.5.	Überlebenskurve für die vier histologischen Typen	54
3.	Zusammenfassung und Schlußfolgerung	59
4.	Literaturverzeichnis	62

Folgende Abkürzungen werden in dieser Arbeit benutzt:

K M	Knochenmark
L K.	Lymphknoten
L.A.	lymphozytenarm
L.R.	lymphozytenreich
N.S.	nodulär-sklerosierend
M.C.	mixed cellularity (gemischte Zellularität)
E B V	Epstein-Barr-Virus
C M V	Cytomegalie-Virus
T N I	total nodal irradiation
L g	Lymphogranulomatose
M.H.	Morbus Hodgkin
H.D.	Hodgkin's disease
A M S	Antikörpermangelsyndrom
B K S	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
A S L	Antistreptolysin
p.c.	per continuitatem
p.d.	per disseminationem
I g	Immunglobuline
G O T	Glutamat-Oxalat-Transaminase
G P T	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
L D H	Lactat-Dehydrogenase

Folgende Laboratorien und Institute führten die einzelnen Untersuchungen durch:

Prof. Götz Kinderklinik der Universität München Virusabteilung Friedrich-Baur-Stiftung:	Cytomegalie-Virus Epstein-Barr-Virus Mykoplasma
Priv. Doz. Dr. G.H. Thoenes I. Med. Universitätsklinik Immunbiologisches Labor:	Complement Zellkern-Antikörper
Max v. Pettenkofer Institut:	Antistreptolysin Coombstest (direkt)
Path. Institut der Universität München (Prof. Dr. Eder):	Histologie Sektionsbefunde

1. Grundlagen

1.1. Geschichtliche Daten

Thomas Hodgkin war der erste, der die Lymphogranulomatose erwähnte, und zwar in einem 1832 veröffentlichten Artikel mit dem Titel "On some marked appearances of the absorbent glands and the spleen", in welchem er 7 Krankheitsfälle mit Lymphknoten- und Milzvergrößerung, Kachexie und tödlichem Ausgang beschrieb. Einige Jahrzehnte später, 1865, wurden die Kenntnisse über die Lymphogranulomatose durch eine Abhandlung von Wilks über Hodgkin-Fälle ergänzt.
Greenfield lieferte 1878 die ersten histologischen Beschreibungen, denen 1898 ein Artikel mit klinischen Daten und dem exakten histologischen Bild von 15 Hodgkin-Fällen, von Sternberg verfaßt, folgte. Der Titel lautete: "Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates." Sternberg (1898) und Reed (1902) gebührt das Verdienst der eindeutigen Krankheitsdefinition im heutigen Sinne.

1.2. Ätiologie

Bei der Lymphogranulomatose handelt es sich um eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Ätiologie ist unbekannt.
Oliver (1913) z.B. spricht von einem neoplastisch-blastösen Prozeß, bei dem das auslösende Agens nicht bekannt sei. Bostick (1958) dagegen ist der Ansicht, daß es sich um eine Infektionskrankheit, hervorgerufen durch das Lymphogranulomatose-Virus, handele. Und Lukes et col. (1966a) bezeichnen den Morbus Hodgkin als "the attempted induction of a malignant neoplasia".
Theorien wie die von Bunting und Yates (1913) - die von einer diphteroiden Erkrankung sprechen, und von Parsons und Poston (1939) - sie sehen im Morbus Hodgkin eine Abart der Bruzellose -, sind zwar grundsätzlich nicht zu verneinen, scheinen aber insgesamt dennoch wenig haltbar zu sein.

1.3. Pathologie

1.3.1. Makropathologie

Die Lymphknoten sind beim Morbus Hodgkin vergrößert mit einem Durchmesser bis zu 5 cm; im fortgeschrittenen Stadium können benachbarte Lymphknoten miteinander verbakken. Die Farbe ist anfangs grauweiß-rot, teilweise gefleckt, später auf Grund der Nekrosen gelb mit Vernarbungen. Die Milz ist häufig von der Erkrankung mitbetroffen und imponiert als ein den linken Rippenbogen erreichender Tumor. (Normalgewicht: 200 g, beim Morbus Hodgkin bis zu 1500 g). Man spricht von einer sogenannten "Porphyrmilz" mit zahlreichen, bis zu 1 cm großen gelben Herden von fester Konsistenz. Beim Befall der Leber kommt es zu einer Hepatomegalie (Normalgewicht: 1500 g, beim Morbus Hodgkin bis zu 2500 g); das Organ erscheint graurot, eventuell mit subkapsulären Blutungen und ebenfalls mit zahlreichen gelben (nekrotisierenden) Herden. Das Knochenmark zeigt sich bei Befall hyperplastisch und rot bzw. grau (bei der L.A.-Form).
Von Hodgkin-Infiltraten können sämtliche Organe betroffen sein. Der Befall des Gastro-Intestinaltraktes äußert sich in flächen- und punktförmigen Erosionen und Ulzerationen mit petechialen Schleimhautblutungen. Befall der Nebennieren führt zu deren Atrophie und Entspeicherung. Im Urogenitalbereich können die Nieren selbst betroffen sein; dabei können Lymphknoten oder HO-Infiltrate zu einer Obstruktion der Ureteren mit Hydronephrose führen. Mit dem Hodgkin verbundene immunologische Reaktionen können sich in einer Immunkomplex-Nephritis äußern. Bei Befall der Haut zeigen sich harte, erhabene Knoten mit blauroter Verfärbung, die ulzerieren können. Ihr Auftreten findet sich vorzugsweise in Schulter, Scapula und Axillen.

Folgende Werte geben die Häufigkeit des Organbefalls nach Autopsiebefunden wieder:
Milz: 75% (Sandritter 1971)
KM: 75% (Higgins et al. 1968)
Leber: 63% (Gilver et al. 1971)
Lunge: 60% (Stolberg et al. 1964)
Mediastinum: bis zu 60% (Craver et al. 1969)
Gastro-Intestinal-Trakt: 30% (Ehrlich et al. 1958)
Uro-Genital-Trakt: 20% (Richmond et al. 1962)
ZNS: 21% (Currie & Henson 1971)
Haut: 10% (Molander & Pack 1968)
Herz: 8% (Javier et al. 1967)

1.3.2. Mikropathologie - Histologie

Beim M.H. handelt es sich um ein destruierend wachsendes Granulationsgewebe im Lymphknoten.
Die Herkunft der Hodgkin-Zelle ist unbekannt, man diskutiert die Entstehung aus einer lymphatischen Zelle. Die Hodgkin-Zelle, für dieses Krankheitsbild der charakteristische Zelltyp, hat einen großen, hellen und blasigen Kern mit großem Nucleolus. Die mehrkernige Sternberg'sche Riesenzelle, die durch die Verschmelzung mehrerer Hodgkin-Zellen entsteht, ist bei der Diagnose des M.H. von entscheidender Bedeutung (Jackson and Parker, 1944).
Hodgkin- und Sternbergzelle, sowie - gemäß dem histologischen Typ - Wucherungen atypischer Histiozyten und Lymphozyten beherrschen das histologische Bild. Im Zentrum der Retikulumzellwucherungen entstehen Nekrosen.
Folgende histologische Klassifikation, von Lukes et col. (1966 a,b) vorgeschlagen, auf dem Symposion in Rye vereinfacht (Lukes et al. 1966c) und von Rappaport et al. (1971) in Ann. Arbor ergänzt, hat sich durchgesetzt:
1.) lymphozytenreiche Form (L.R.)
2.) Noduläre Sklerose (N.S.)
3.) Mischform (M.C.)
4.) lymphozytenarme Form (L.A.)

Dabei wird von der abnehmenden Häufigkeit von Lymphozyten und der zunehmenden bindegewebigen Reaktion des Hodgkin-Gewebes ausgegangen.
Die ältere Einteilung nach Jackson & Parker (1947) erwies sich als ungünstig und wird heute nicht mehr verwendet.

1.4. Klinisches Bild

Die ersten Krankheitssymptome sind gewöhnlich eine schmerzlose Schwellung eines oder mehrerer Lymphknoten, wobei diese frei verschiebbar, fest, aber nicht hart sind. Strum und Rappaport (1970) sprechen in diesem Zusammenhang von "focal involvement in a lymph-node". In 80 - 90% der Fälle beginnt die Krankheit in den oberflächlichen Lymphknoten (Ultmann 1966) und zwar am häufigsten zervikal (60 - 80%), des weiteren axillär (6 - 20%) und schließlich inguinal (6 - 12%). Der weitere Verlauf ist in der Regel eine Ausbreitung auf benachbarte Lymphknotenstationen und schließlich ein Organbefall. Die Ausbreitung geschieht sowohl auf lymphatischem Wege (Engeset et al. 1971) als auch über die Blutbahn (Rappaport et al. 1970). Es ist zu unterscheiden zwischen einem Organbefall p.c., der durch Kontaktinvasion erkrankter L.K. auf benachbarte extralymphatische Gewebe und Organe erfolgt, und einem Organbefall p.d., der durch Aussaat von Tumorzellen auf entfernte Organe und Gewebe entsteht.
Symptome für Milzbefall sind Anaemie, Leukopenie und Thrombozytopenie (Ultmann 1966). Gelbsucht und Pruritus lassen häufig auf einen Leberbefall schließen (Gilver et al. 1971). Ein ausgedehnter Befall des Knochenmarks kann sich in einer peripheren Zytopenie äußern. Ein Befall des ZNS ist oft begleitet von Kopfschmerz und Benommenheit; als Komplikationen können zusätzlich Enzephalitis, HerpesZoster und Varizelleninfektionen auftreten (Currie und Henson 1971), wie überhaupt die gesamte immunologische Abwehr gegen mykotische, bakterielle und virale Infekte stark geschwächt ist.
Erwähnenswert ist noch der Alkoholschmerz bei abdominellem Befall (Hoster 1950, Bichel & Bastrup - Madsen 1953), der laut Untersuchungen von James (1960) speziell in Hodgkin-befallenen Arealen auftritt.

Todesursache sind meist Sekundärkrankheiten wie Leberkoma, Pneumonie, Herz-Kreislaufversagen und massive innere Blutungen.

1.5. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung, auf der Basis einer exakten Diagnose erstellt, ist die Vorbedingung für eine optimale Therapie (Glatstein et al. 1974).
Allgemein durchgesetzt hat sich die sogenannte "Ann-Arbor-Klassifikation", entwickelt auf der Tagung von Ann Arbor 1971 (Carbone et al. 1971):

Stadium I : Befall einer anatomischen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter extralymphatischer Einzelherd (IE)

Stadium II : Befall von 2 oder mehr anatomischen Regionen gleichseits vom Zwerchfell (II) oder solitärer extralymphatischer Herd und/oder einer oder mehr Lymphknotenregionen gleichseitig vom Zwerchfell (IIE). Milz kann bei Befall unterhalb des Zwerchfells mitbeteiligt sein.

Stadium III: Befall anatomischer Regionen beidseits vom Zwerchfell (III), Milz (IIIS) oder lokalisierte extralymphatische Herde (IIIE) oder beide (IIISE) können mitbefallen sein.

Stadium IV : diffuser oder disseminierter Befall von ein oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben mit oder ohne gleichzeitigen Lymphknotenbefall.

Auf jener Tagung wurden ferner die Allgemeinerscheinungen (B-Form) genauer definiert. Hierzu werden nur noch Patienten mit folgenden Symptomen gezählt: unerklärter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Wochen, Nachtschweiß, unerklärtes Fieber über 38 Grad C. Sämtliche anderen Patienten werden der A-Form zugerechnet.

1.6. Behandlung

Solange die Krankheit auf einen oder mehrere Lymphknoten beschränkt bleibt, kommt in erster Linie die Bestrahlungstherapie zur Anwendung. Dabei besteht die Möglichkeit der Teilbestrahlung oder der Gesamtlymphknotenbestrahlung (TNI). Die Dosis beträgt 3500 - 4500 rad Herd-Dosis, verteilt über mehrere Wochen.
Bei der Teilbestrahlung ist zu unterscheiden zwischen dem "Mantel"-Feld (zervikale, supraclavikuläre, infraclavikuläre, axilläre, hiläre und mestiastinale Lymphknoten) und dem "umgekehrten Y" (zöliakale, paraaortale, iliacale, femorale und inguinale LK).
Da die Ausbreitung der Erkrankung klinisch grundsätzlich nie mit absoluter Sicherheit festgestellt werden kann, wird gewöhnlich zumindest eine "prophylaktische" (komplementäre) Bestrahlung der den befallenen Regionen benachbarten Lymphknoten durchgeführt. Die besten Ergebnisse lassen sich in vielen Fällen mit einer Bestrahlung sämtlicher erreichbarer Lymphknotenregionen erzielen (total nodal irradiation, TNI). Bei hochakutem Krankheitsgeschehen ist eine Bestrahlung allerdings kontraindiziert (Musshoff et al., 1969).
Bei einem Befall der Organe ist grundsätzlich eine Zytostatika-Therapie indiziert. Dabei wird meist eine Kombination verschiedener Zytostatika angewandt. Ist eine Remission erreicht worden, so muß anschließend eine Remissions-erhaltende Zytostatika-Therapie weitergeführt werden. Zur Anwendung kommen folgende Verbindungen: alkylierende Substanzen, Vinca-Alkaloide, Corticosteroide, Procarbacin, Nitroharnstoffverbindungen, Bleomycin, Adriamycin (McElwain, 1974). Die simultane Gabe erweist sich gegenüber der sequentiellen als günstiger (Stutzmann et al. 1973), wobei die therapiefreien Intervalle der Erholung des Immunsystems dienen sollen. Dabei ist eine sorgfältige Kontrolle des Blutbildes, der Laborwerte und des neurologischen Status unbedingt erforderlich.
Zusätzlich kommt bei Organbefall auch die Radiotherapie zur Anwendung und zwar kurativ bei lokalisierten, p.c. entstandenen Herden und palliativ zur Behandlung schmerz-

hafter Herde (Musshoff et al., 1974).
Im Rahmen der Laparotomie ist auch die Splenektomie von therapeutischer Wichtigkeit; mit der Entfernung der Milz wird besonders bei einem nicht eindeutig geklärten Befall ein fraglicher Krankheitsherd entfernt.
An therapeutischen Maßnahmen bei besonderen Organmanifestationen wären noch zu nennen:
Laminektomie, Bestrahlung und hohe Zytostatikadosen bei Befall der Wirbelsäule mit Rückenmarkskompression, Strahlenbehandlung bei intestinalem Befall, kombinierte Strahlen- und Zytostatika-Therapie bei einer Beteiligung von Perikard und Herz (Huhn et al., 1973).
Operative Maßnahmen stellen meist eine palliative, selten eine kurative Maßnahme dar (Jacobs, 1968).
Unerläßlich ist eine umfassende Nachsorge, die von folgenden Kriterien ausgeht: Beurteilung der Behandlungsergebnisse, Überwachung der in Remission befindlichen Patienten, rechtzeitiges Einleiten weiterer therapeutischer Maßnahmen so sie erforderlich sind (Musshoff, 1974).

2. Eigene Untersuchungen und Diskussion der Ergebnisse

Zweck dieser retrospektiven Erhebung ist es, einen Überblick über Patientengut und Therapieerfolg bei der Lymphogranulomatose an der Universitätsklinik München zu geben und einen Vergleich mit Ergebnissen anderer derartiger Untersuchungen zu ermöglichen.

2.1. Krankengut

Es wurden 2 Gruppen von Patienten zur Auswertung herangezogen:

Gruppe 1, bestehend aus sämtlichen Hodgkin-Patienten, die in der Med. Klinik im Zeitraum von 1966 bis Juni 1975 registriert wurden. Es handelt sich dabei auch um zahlreiche in dieser Klinik oder in anderen Kliniken vorbehandelte Patienten.
Die Gruppe umfaßt 92 Personen.

Gruppe 2, ausschließlich aus Patienten bestehend, die in die Med. Klinik in dem Zeitraum von Mai 1971 bis Juni 1975 unbehandelt kamen, dort diagnostiziert und nach einem einheitlichen Therapieplan erstmalig behandelt wurden.
Diese Gruppe besteht aus 46 Patienten und ist in der Gruppe 1 mitenthalten.

Die Gesamtzahl (=N) der untersuchten Patienten von Gruppe 1 bzw. 2 erreicht in den Tabellen nicht immer 92 bzw. 46 Patienten, sondern unterliegt gewissen Schwankungen, da in einzelnen Fällen Befunde nicht vorlagen oder nicht eindeutig waren.

2.1.1. Untersuchungen und Normalwerte

Patienten der Gruppe 1 wurden nicht nach einheitlichen Gesichtspunkten untersucht und behandelt.
Bei den Patienten der Gruppe 2 dagegen wurden grundsätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt:

Serumchemie:	Calcium	4,3 - 5,4 mval/l
	Harnsäure	♀ 2 - 6/♂ 3-7 mg/%
	Kreatinin	0,5 - 1,2 mg/%
	alkal. Phosphatase	< 190 mU/ml
	saure Phosphatase	< 13 mU/ml
	Cholinesterase	3 - 8 mU/ml
	GOT	5 - 20 mU/ml
	GPT	5 - 25 mU/ml
	LDH	80 - 240 mU/ml
	Fe	60 - 80 mg/100 ml

Blutgerinnung	Quickwert	70 - 100%
	Thrombinzeit	< 7 - 12 sec
	Blutungszeit	< 5 min
Blutbild	Hb	13 - 17g/100ml Blut
	Thrombozyten	150 000 - 390 000
	Leukozyten	4000 - 10 000
	abs. Lymphozyten	1000 - 4000
	abs. Eosinophile	- 400
	BKS	> 30/Std.
Serologie	ASL	≤ 200 E
	Coombstest	
Virologie	CMV (KBR)	< 1:16
	EBV (KBR)	< 1:80
	Mykoplasma (KBR)	
Immundiagnostik	Complement (Mancini)	
	Zellkern-Antikörper	
Bluteiweiß	Ig quant. (Mancini)	Ig G 1250 ± 290 mg %
		Ig A 210 ± 82 mg %
		Ig M 140 ± 59 mg %
	CAF-Elektrophorese	Albumin 55 - 70 %
		α_1-Globuline 2 - 5%
		α_2-Globuline 5 -10%
		β-Globuline 10 -15%
		γ-Globuline 12 -20%
Biuret 24 Std.Urin		< 300 mg/24 Std.

Die Normalwerte stammen aus den zuständigen Laborstellen.

Szintigramm:	Leber
	Milz $< 4{,}5 \cdot 10^{-3}$
	Skelett
Röntgen:	Urogramm
	Lymphogramm
	Skelett (bei verdächtigem Szintigramm oder klinischem Verdacht)
	Thorax ap., seitlich
	Tomogramm (Hilus und Mediastinum bei verdächtigem Rö-Thorax)
Gastroskopie	
Magenbreipassage:	bei klinischem Verdacht auf Magenbefall oder Ulcus ventriculi

Biopsie: LK
KM sofern ein Stadium IV nicht bereits aus
Leber anderen Untersuchungen feststand
explorative Laparotomie und Splenektomie:
in der Regel bei klinischen Stadien I - III, sofern keine klinische Kontraindikation bestand.

2.1.2. Therapeutisches Vorgehen

Bei der Behandlung wurde in der Regel folgendermaßen vorgegangen:

Stadium I : Bestrahlung der befallenen Herde und der benachbarten Lymphknoten-Regionen
Splenektomie und Laparotomie in allen Fällen, außer bei Befall eines Lymphknotens rechts oder links axillär oder rechts supraclavikulär

Stadium II : Bestrahlung der oberen bzw. der unteren Körperhälfte bzw. TNI (ohne Leisten bzw. ohne rechten Hals und ohne Axillen)
Laparotomie und Splenektomie in allen Fällen

Stadium III: total nodal irradiation
Laparotomie und Splenektomie

Stadium IV : Zytostatikatherapie
Vincristin und N-Lost am 1. und 8. Tag einer jeden 2-Wochen-Kur (i.v.)
Procarbazin für 14 Tage während jeder 2-Wochen-Kur (oral)
Prednison für 14 Tage während der 1. und 4. 2-Wochen-Kur (oral)

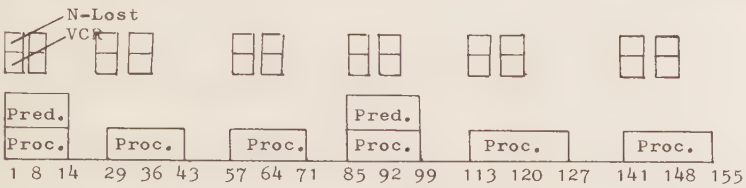
Als Erhaltungstherapie wurde Vinblastin (6mg/m^2 i.v.) wöchentlich oder 14 Tage lang das De Vita-Schema mit jeweils einem behandlungsfreien Intervall von 4 Wochen für die Dauer von insgesamt 2 Jahren gegeben.
Der genaue Therapieplan, von der Universitätsklinik verwendet, ist in Abb. 1 wiedergegeben.
Das therapeutische und diagnostische Vorgehen richtete sich dabei natürlich in jedem einzelnen Fall nach dem Alter, dem Allgemeinzustand und nach komplizierenden Zweiterkrankungen des Patienten.

Sofern die Milz nicht entfernt wurde, wurde sie meist sinngemäß bestrahlt.
Abbildung 1 gibt den seinerzeit gültigen Therapieplan der Med. Uni. Klinik wieder.

Indikationsstellung für explorative Laparotomie und Splenektomie und Ausdehnung der Bestrahlung bei M. Hodgkin.

Stad.	LOKALISATION	Laparotom. Splenektom.	Bestrahlung
I		nein	Herd u. benachb. Regionen
		ja	Herd u. benachb. Regionen
		ja	befall. Körperh.;bei Mediastinalbefall auch coeliacal
		ja	befall. Körperh. u. Mediast. u. li. supraclav.
II		ja	obere Körperh.;bei Befall li. supraclav. auch coeliakal
		ja	untere Körperh.
		ja	TNI ohne Leisten
		ja	TNI ohne re. Hals u. ohne Axillen
III		ja	TNI (bei Milzbefall auch Milzhilus)

Zytostatika-Therapie bei malignen Lymphomen



14 Tage vor Therapiebeginn keine Zytostatika.

Dosierung:	Vincristin	1,0 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 einer jeden 2-Wochen - Kur
	N - Lost	6 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 einer jeden 2-Wochen-Kur
	Prednison	40 mg/m^2/Tag oral für 14 Tage während der 1. u. 4. 2-Wochen-Kur
	Procarbazin	100 mg/m^2/Tag oral für 14 Tage während einer jeden 2-Wochen-Kur
Falls	Cyclophospham.	statt N-Lost gegeben wird: 400 - 600 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 einer jeden 2-Wochen-Kur
Falls	Vinblastin	statt Vincristin gegeben wird: 4 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 einer jeden 2-Wochen-Kur

Erhaltungstherapie

Vinblastin	6 mg/m^2 i.v. wöchentlich

Abb. 1: Therapieplan der I. Med. Universitätsklinik München

2.2. Verteilung der Stadien

2.2.1. Befunde

Bei der Einteilung der klinischen Stadien wurde nach der in Ann Arbor (Carbone et al., 1971) vorgeschlagenen Klassifikation verfahren.
Zur Einteilung in die Untergruppe "A" oder "B" waren die auf der Tagung von Ann Arbor 1971 präzisierten Allgemeinsymptome ausschlaggebend.

a) Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten
b) ungeklärtes Fieber über 38 Grad C
c) Nachtschweiß

Juckreiz allein rechtfertigt die Einteilung in die Untergruppe "B" nicht und wird zusammen mit Müdigkeit, beschleunigter BKS, Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphopenie und kutaner Anergie der Gruppe "A" zugerechnet.

Tabelle 1 zeigt die absolute und relative Verteilung der einzelnen Stadien.
Tabelle 2 veranschaulicht die Häufigkeit der A-Form und der B-Form.
Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Stadien I - IV auf die Untergruppen "A" und "B".
Abbildung 2 ist die graphische Darstellung der Stadienverteilung bei den beiden Gruppen.

	I	II	III	IV
Gruppe 1 N = 92	7(7,6%)	18(19,5%)	34(36,9%)	33(35,8%)
Gruppe 2 N = 46	5(10,8%)	9(19,6%)	19(41,4%)	13(28,2%)

Tab. 1: Verteilung der Stadien I - IV bei Gruppe 1 und 2 (prozentualer Anteil in Klammer)

	A	B
Gruppe 1 N = 90	32 (35,5%)	58 (64,5%)
Gruppe 2 N = 46	21 (45,6%)	25 (54,4%)

Tab. 2: Häufigkeit der A- und B-Form bei Gruppe 1 und 2 (prozentualer Anteil in Klammer)

		I	II	III	IV
Gruppe 1	A	4(4,5%)	8(9,0%)	12(13,4%)	8(10,0%)
N = 89	B	3(3,3%)	9(10,1%)	21(23,6%)	24(27,0%)
Gruppe 2	A	4(8,7%)	4(8,7%)	9(19,5%)	4(8,7%)
N = 46	B	1(2,1%)	5(10,8%)	10(21,7%)	9(19,5%)

Tab. 3: Verteilung der A- und B-Form auf die Stadien I - IV bei Gruppe 1 und 2.(Prozentwerte in Klammer)

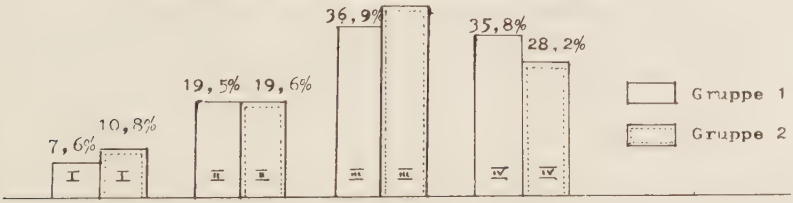


Abb. 2: Graphische Darstellung der Stadienverteilung bei Gruppe 1 und 2

2.2.2. Diskussion

In der Gruppe 1 befinden sich auffallend viele Patienten im Stadium III bzw. IV (36,9% bzw. 35,8%). Das dürfte wohl damit zusammenhängen, daß zahlreiche Patienten der Gruppe 1 erst in einem prognostisch ungünstigen Stadium an die Med. Klinik überwiesen wurden.
Dagegen darf man den prozentualen Anteil der Stadien I - IV der Gruppe 2 als repräsentativ ansehen. Musshoff et al. (1969) kommen zu ähnlichen Ergebnissen: Stad. I: 11%, Stad. II: 37,6%, Stad. III: 28,4%, Stad. IV: 22,6%.
Kein allzu großer Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 besteht hinsichtlich dem prozentualen Anteil an der Untergruppe "A" oder "B". Wiederum liegt Gruppe 1 mit einem Anteil von 64,5% bei der "B"-Form etwas ungünstiger als Gruppe 2 mit 54,4%.
Musshoff (1969) spricht von insgesamt 34,3% Patienten mit der Untergruppe "A", und 65,6% mit der Untergruppe "B".
Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der klinischen Untergruppen "A" und "B" auf die Stadien I - IV verhalten sich Gruppe 1 und 2 fast gleich. Während sich die Untergruppe "A" jeweils ziemlich gleichmäßig auf alle 4 Stadien verteilt, ist bei der Untergruppe "B" eine deutliche Zunahme in den prognostisch ungünstigeren Stadien III und IV zu verzeichnen (23,6% bzw. 27,0% bei Gruppe 1; 21,7% bzw. 19,5% bei Gruppe 2).
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß besonders Stadium I öfter mit "A" zusammenfällt als mit "B", daß dagegen die Stadien II - IV häufiger mit "B" als mit "A" korreliert sind und sich somit mit fortschreitender Krankheit auch die prognostisch ungünstigen Begleitumstände mehren.
Dies machen auch die Ergebnisse von Musshoff deutlich: 7,3% der Patienten befanden sich im Stad. IA; 3,8% im Stad. IB - 17% im Stad. II A, 20,6% im Stad. II B - 7,8% im Stad. III A, 20,6% im Stad. III B - 2,0% im Stad. IV A, 20,6% im Stad. IV B.

2.3. Verteilung der histologischen Typen

2.3.1. Befunde

Die histologischen Befunde wurden in der Regel vom Path. Institut der Universität München erhoben.
Bei der Einteilung der histologischen Typen wurde die von Lukes et al. (1966c) vorgeschlagene Klassifizierung benutzt.
Diagnostische Untersuchungen zur Feststellung des histologischen Types waren Lymphknoten- oder Leberbiopsie und/oder Myelotomie.
Tabelle 4 zeigt die Verteilung der histologischen Typen bei Gruppe 1 und 2 und Abbildung 3 bringt dasselbe graphisch zum Ausdruck.
Die Verteilung der histologischen Typen der Gruppen 1 und 2 auf die Stadien I bis IV veranschaulicht Tabelle 5.

	LR	NS	MC	LA
Gruppe 1 N=82	9 (11,0)	13(15,8)	30(36,6)	30(36,6)
Gruppe 2 N=45	6 (13,3)	11(24,4)	15(33,3)	13(28,8)

Tab. 4: Häufigkeit der histologischen Typen bei Gruppe 1 und 2 (Prozentwerte in Klammer)

		I	II	III	IV
Gruppe 1 N=80	LR	2 (2,5)	2 (2,5)	3 (3,7)	2 (2,5)
	NS	2 (2,5)	5 (6,2)	3 (3,7)	3 (3,7)
	MC	2 (2,5)	5 (6,2)	13(16,2)	9 (11,2)
	LA	1 (1,2)	4 (5,0)	12(15,0)	13(16,2)
Gruppe 2 N=46	LR	2 (4,3)	1 (2,1)	2 (4,3)	1 (2,1)
	NS	2 (4,3)	5 (10,8)	2 (4,3)	2 (4,3)
	MC	1 (2,1)	2 (4,3)	8 (17,4)	4 (8,7)
	LA	0 (0)	1 (2,1)	6 (13,4)	6 (13,4)

Tab. 5: Verteilung der histologischen Formen auf die Stadien I bis IV bei Gruppe 1 und 2 (Prozentangaben in Klammer)

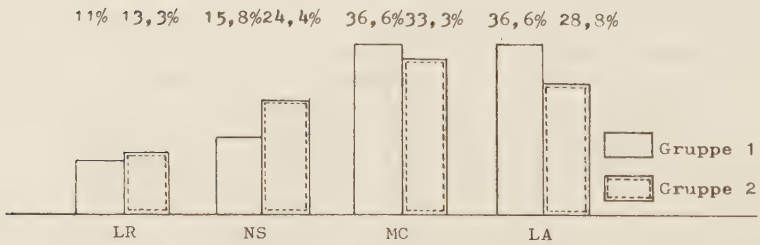


Abb. 3: Graphische Darstellung der Verteilung der histologischen Formen bei Gruppe 1 und 2

2.3.2. Diskussion

Die M.C.-Form und die L.A.-Form sind mit 36,6% bzw. 36,6% und 33,3% bzw. 28,8% in der Gruppe 1 bzw. 2 am häufigsten. Dagegen sind die L.R.-Form mit 11% bzw. 13,3% und die N.S.-Form mit 15,8% bzw. 24,4% verhältnismäßig gering vertreten. Das Ergebnis dieser Erhebung weicht somit hinsichtlich der Häufigkeit der L.A.-Form und der N.S.-Form deutlich von den Ergebnissen anderer Autoren ab, wie Tabelle 6 zeigt.

	Franssilla et al. 1969	Keller et al. 1968	Newton et al. 1973	Lukes 1963
LR	9%	5%	29%	16%
NS	47%	52%	31%	40%
MC	33%	37%	24%	26%
LA	11%	6%	16%	18%

Tab. 6: Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen (Literaturvergleich)

Die starken prozentualen Abweichungen im Bezug auf die Häufigkeit der N.S.-Form mögen damit zusammenhängen, daß die Zuordnung zu diesem histologischen Typ nicht überall nach einheitlichen und objektiven Kriterien erfolgt. So meinen Newton et al. (1973), daß die Definition der N.S.-Form schon deshalb ungenau sei, da sie von der Menge an vorhandenem Kollagen ausgehe und dies ein sehr subjektives Kriterium sei. Anders lassen sich die teilweise stark differierenden Häufigkeitsangaben aus der Literatur auch nicht erklären. Kadin et al. (1971) und Glatstein et al. (1969) z. B. sprechen von Werten von 73%, Gross (1968) dagegen gibt einen Anteil von nur 16% an der N.S.-Form an. Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen bei der L.A.-Form. Auch hier mögen die Befunde von verschiedenen Pathologen unterschiedlich interpretiert werden. Hinzu kommt die Tatsache, daß sich bei der L.A.-Form häufig ein Organ-

befall findet und in dem hier untersuchten Krankengut die Stadien mit Organbefall (III und IV) überrepräsentiert sind. Dagegen fügen sich die L.R.-Form mit 11% bzw. 13,3% und die M.C.-Form mit 36,6% bzw. 33,3% ohne weiteres in das Bild anderer Erhebungen ein (siehe Tab. 4).
Während bei Gruppe 1 und 2 sich die L.R.-Form gleichmäßig auf alle 4 Stadien verteilt (2% - 4%), zeigt die N.S.-Form mit 6,2% bzw. 10,8% eine deutliche Bevorzugung des Stadiums II. Allerdings ließ sich im Gegensatz zu anderen Autoren (Dorfman, 1971; Hutchinson, 1972; Lukes et col., 1966a) kein eindeutig häufigerer Befall des Mediastinums durch die N.S.-Form als durch andere histologische Formen feststellen, wie Tabelle 7 zeigt.

	LR	NS	MC	LA
Befall des Mediastinums N=15	6,6%	26,6%	33,3%	20,0%

Tab. 7: Häufigkeit des Mediastinalbefalls im Bezug auf die einzelnen histologischen Formen

Die M.C.-Form und die L.A.-Form treten am häufigsten in den Stadien III und IV auf. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Dorfman (1971) und Hutchinson (1972) überein, die eine Bevorzugung des Abdomens und der Milz durch die M.C.-Form und einen frühen Organbefall durch die L.A.-Form feststellen, was im Bezug auf die Prognose von Bedeutung ist, wie noch gezeigt wird.

2.4. Alters- und Geschlechtsverteilung

2.4.1. Von unseren Patienten (Gruppe 1 und Gruppe 2) waren 65,2% männlichen und 34,8% weiblichen Geschlechts. Der Morbiditätsunterschied ist signifikant.
Zu den gleichen Ergebnissen kommen auch zahlreiche andere Autoren wie Musshoff (1969), Newton et al. (1973). Hieraus ergeben sich prognostische Konsequenzen.

2.4.2. Die absolute und relative Altersgefährdung ist zwischen dem 2. und 4. Dezennium am größten. Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Untersuchungen von Musshoff (1969) und Novak et col. (1973) überein.
Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung der Altersgruppen (Gruppe 1 und 2).

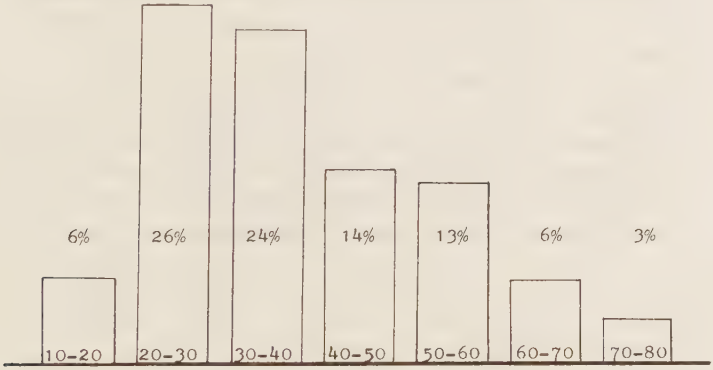


Abb. 4: Altersverteilung bei Morbus Hodgkin

2.5. Organmanifestation

2.5.1. Befunde

Wichtige Hilfsmittel zur frühzeitigen Erkennung eines Lungenbefalls sind neben Röntgenroutineuntersuchungen die Tomo- und Bronchographie (Stolberg et al., 1964). Da ein röntgenologischer Befall nur selten auch histologisch gesichert werden kann, wird die Diagnose meist durch Therapieresistenz der Lungenveränderungen gegenüber Antibiotika und Tuberkulostatika und durch gutes Ansprechen auf Radiotherapie erhärtet (Musshoff et al., 1968).
Zur Diagnose des Knochenmarkbefalls wurde die Myelotomie und das Szintigramm herangezogen, zu der des Leberbefalls dienten Laparotomie, Leberbiopsie und Szintigramm.
Tabelle 8 veranschaulicht die absolute und relative Häufigkeit des Befalls von Lunge, Knochenmark und Leber bei Gruppe 1 und 2.
Des weiteren ist auch die Aufgliederung in Art des Organbefalls und Art des histologischen Types von Interesse. Tabelle 9 zeigt diesen Zusammenhang für Gruppe 1 und 2.

	Leber	KM	Lunge
Gruppe 1 N=80/70/71	31 (38,7%)	19 (27,1%)	22 (30,9%)
Gruppe 2 N=43/40/33	12 (27,9%)	5 (12,5%)	8 (24,2%)

Tab. 8: Häufigkeit des Befalls von Leber, Knochenmark und Lunge bei Gruppe 1 und 2 (Prozentangaben in Klammer)

		Leber	KM	Lunge
Gruppe 1 N=25/18/18	LR	1 (4,0)	2 (11,1)	1 (5,5)
	NS	1 (4,0)	3 (16,6)	4 (22,2)
	MC	13 (52,0)	6 (33,3)	4 (22,2)
	LA	10 (40,0)	7 (38,8)	9 (50,0)
Gruppe 2 N=11/5/8	LR	0 (0)	1 (20,0)	1 (12,5)
	NS	1 (9,1)	1 (20,0)	2 (25,0)
	MC	5 (45,4)	1 (20,0)	1 (12,5)
	LA	5 (45,4)	2 (40,0)	4 (50,0)

Tab. 9: Zusammenhang zwischen histologischem Typ und Organbefall (Lunge, KM, Leber) bei Gruppe 1 und 2 (Relativwerte in Klammer)

2.5.2. Diskussion

Die Leber ist mit 38,7% das am häufigsten befallene Organ bei Gruppe 1. Es folgen die Lunge mit 30% und das Knochenmark mit 27,1%.
Gruppe 2 liegt etwas günstiger mit 27,9% für die Leber, die wiederum das am häufigsten befallene Organ ist, - mit 24,2% für die Lunge und 12,5% für das Knochenmark. Dieser insgesamt günstigere Befund von Gruppe 2 rührt daher, daß sich hier weniger Patienten im Stadium IV - also dem Stadium mit Organbefall - befinden als bei der Gruppe 1 (28,2% bzw. 35,8%).
Novak und Probst (1973) sprechen von einem Befall der Lunge in 20,2% der Fälle. Stolberg et al. (1964) sprechen sogar von 40%. Sie beobachteten dabei einen bevorzugten Befall beider Lungenflügel gleichzeitig. Eine Ausbreitung per continuitatem kam doppelt so oft vor wie eine Ausbreitung per disseminationem.
Higgins (1968) fand einen Befall des Knochenmarks in bis zu 75% der Fälle (Autopsiebefunde). Meist findet sich dabei ein fokaler Befall; die Aussaat geschieht fast ausschließlich auf hämatogenem Weg und tritt bei allen Formen des Stadiums III und bei Stadium IV auf. Am häufigsten ist dabei die L.A.-Form (Hennekeuser et al., 1974).
Einen Leberbefall beobachten Gilver et al. (1971) in bis zu 63% der Fälle (Autopsiebefunde). Dabei ist sowohl ein nodulärer als auch ein diffuser Befall zu finden (Ultman et al., 1973).
Somit decken sich die Ergebnisse dieser Untersuchung bezüglich der Häufigkeit des Organbefalls auch mit den Ergebnissen anderer Autoren.
Dies gilt auch für die Relation: Art des Organbefalls/Art des histologischen Typs: bei Leberbefall findet sich eindeutig am häufigsten die M.C.-Form mit 52% bzw. 45,4% und die L.A.-Form mit 40% bzw. 45,4% bei Gruppe 1 bzw. 2. Musshoff (1971) fand bei 50% der Patienten mit Leberbefall die L.A.-Form.

Dasselbe trifft bei Knochenmarkbefall zu: es überwiegen die M.C.-Form mit 33,3% bzw. 20,0% und die L.A.-Form mit 38,8% bzw. 40,0%.
Auch bei Lungenbefall ist die M.C.-Form mit 22,2% bzw. 12,5% und die L.A.-Form mit 50,0% bzw. 50,0% am häufigsten. Es findet sich hier allerdings auch eine deutliche Zunahme der N.S.-Form mit 22,2% bzw. 25,0%.
Die L.R.-Form dagegen scheint bei Organbefall seltener vorzukommen (0% - 12,5%).
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die M.C.-Form und die L.A.-Form besonders häufig zu Generalisation und Organmanifestation neigen (Hamann et al., 1970; Dorfman, 1971), die L.R.-Form dagegen offensichtlich lange lokalisiert bleibt. Diese Tatsache hat, wie noch aufgezeigt wird, prognostische Folgen.

2.6. Milzbefall, Splenektomie und Stadienänderung

2.6.1. Befunde

Das Milzszintigramm erlaubt keine eindeutige Aussage über einen Befall der Milz, sondern nur über deren Größe (Normalindex $4,5\ 10^{-3}$). Um einen Milzbefall eindeutig feststellen zu können, wurde bei einem Teil der Patienten eine explorative Laparotomie mit Splenektomie durchgeführt. Tabelle 10 und 11 zeigen die Ergebnisse für Gruppe 1 und 2. Des weiteren interessierte der Zusammenhang zwischen Milzbefall und Art des histologischen Types. Die Ergebnisse dazu werden durch Tabelle 12 wiedergegeben (Gruppe 1 und 2).

	Laparotomie und Splenektomie	Stadienänderung
Gruppe 1 N=91	23 (25,3)	7 (30,4)
Gruppe 2 N=45	17 (37,7)	5 (29,4)

Tab. 10: Häufigkeit der explorativen Laparotomie und Splenektomie und daraus resultierender Stadienänderung bei Gruppe 1 und 2 (Prozentangaben in Klammer)

	Milzbefall
Gruppe 1; N=84	39 (46,4)
Gruppe 2; N=45	17 (37,7)

Tab. 11: Häufigkeit des Milzbefalls bei Gruppe 1 und 2 (Relativwerte in Klammer)

	LR	NS	MC	LA
Gruppe 1 N=47	1 (3,2)	3 (9,6)	14 (42,0)	15 (45,1)
Gruppe 2 N=17	1 (5,8)	2(11,7)	8 (47,0)	5 (29,4)

Tab. 12: Zusammenhang zwischen Milzbefall und Art des histologischen Typs (Prozentwerte in Klammer)

2.6.2. Diskussion

Bei der Gruppe 1 und 2 wurden in 25,3% bzw. 37,7% der Fälle eine explorative Laparotomie und Splenektomie durchgeführt. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 rührt daher, daß Laparotomie und Splenektomie für Gruppe 2 einen festen Bestandteil der Therapie bildeten, wohingegen dies bei Gruppe 1 noch nicht so konsequent gehandhabt worden war.
Bei Gruppe 1 und 2 mußte sodann nach - auf Grund der Laparotomie und Splenektomie - gesichertem und vorher nicht erwartetem Befall der Milz nachträglich eine Stadienänderung im Sinne eines höheren Stadiums vorgenommen werden und zwar bei 30,4% bzw. 29,4% der Patienten, also beide Male in knapp einem Drittel der Fälle. Dieses Ergebnis spricht für die diagnostische und therapeutische Bedeutung von Laparotomie und Splenektomie. Aisenberg et al. (1971), Meeker et al. (1972), Glatstein et al. (1969) und Prosnitz et al. (1972) kommen zu den gleichen Ergebnissen.
Interessant ist noch die Tatsache, daß bei Gruppe 2 nur eine Patientin sich im Stadium I B mit einzigem und ausschließlichem Befall der Milz befand.
Ansonsten kommt bei Gruppe 1 bzw. 2 ein Milzbefall in 46,4% bzw. 37,7% der Fälle vor. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ist durch die Tatsache zu erklären, daß sich bei Gruppe 1 insgesamt mehr Patienten in den Stadien mit abdominellem Befall befinden als in Gruppe 2.
Während die L.R.-Form mit 3,2% bzw. 5,8% bei Milzbefall selten vorkommt, sind die M.C.-Form und die L.A.-Form mit 42,0% bzw. 47,0% und 45,1% bzw. 29,4% der Fälle häufig anzutreffen. Zwischen diesen Befunden liegt die N.S.-Form mit 9,6% bzw. 11,7%. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Ergebnissen von Dorfman (1971) und Hamann et col. (1970), die bei Milzbefall bzw. abdominellem Befall in der überwiegenden Zahl der Fälle die L.A.-Form und die M.C.-Form beobachteten.
Ferguson et col. (1973) sprechen im Zusammenhang mit einer Laparotomie und Splenektomie von einer Mortalität von 0,8% und einer Komplikationsrate von 5%. An der Universitätsklinik München ereignete sich auf Grund von Laparotomie und Splenektomie in dem Zeitraum von 1971 - 1975 kein Todesfall.

Desser et col. (1972) sprechen bei splenektomierten Kindern von einem erhöhten Infektionsrisiko, das ansonsten bei Erwachsenen bei 1,4% liegt. An der Münchener Universitätsklinik war eine 16 Jahre alte Patientin zu beobachten, die knapp 3 Monate nach erfolgter Splenektomie unter dem Bild eines AMS und einer Cytomegalie-Infektion, wie die Obduktion eindeutig ergab, verstarb.

2.7. Laborbefunde

2.7.1. Blutbild

Hinsichtlich der Normalwerte sei auf Abschnitt 2.1.1. verwiesen.
Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse für Leukozyten, absolute Lymphozyten, absolute Eosinophile und Thrombozyten bei Gruppe 1 und 2.

		Gruppe 1	Gruppe 2
Leukozyten N=91/46	N	48 (52,7)	26 (56,5)
	↑	33 (36,2)	16 (34,7)
	↓	9 (9,8)	4 (8,6)
abs. Lymph. N=82/44	N	45 (54,8)	27 (61,3)
	↑	1 (1,2)	1 (2,2)
	↓	36 (43,9)	16 (36,3)
abs. Eos. N=76/43	N	62 (81,5)	35 (81,4)
	↑	14 (18,4)	8 (18,6)
Thrombozyten N=90/46	N	42 (46,6)	20 (43,4)
	↑	15 (16,6)	8 (17,4)
	↓	32 (35,5)	18 (39,1)

Tab. 13: Untersuchungsergebnisse für Leukozyten, Lymphozyten, Eosinophile und Thrombozyten bei Gruppe 1 und 2 (Prozentwerte in Klammer)

Leukozyten:

Von den Patienten der Gruppe 1 und 2 zeigen 52,7% bzw. 56,5% ein hinsichtlich der Leukozyten normales Blutbild. Erhöht sind die Leukozyten bei 36,2% bzw. 34,7%; eine Leukopenie findet sich 9,8% bzw. 8,6% der Patienten. Die beiden Gruppen weisen insgesamt untereinander keine größeren Unterschiede auf.
Beim Morbus Hodgkin kommt es zu Anfang der Erkrankung häufig zu einer Leukozytose, danach im weiteren Verlauf zu einer Leukopenie.
Radaszkiewicz et col. (1975) sprechen von einer Leukozytose in 19% der Fälle. Aisenberg (1965) fand eine Leukozytose in 33% der Fälle; Hennekeuser et col. (1974) fiel eine häufige Korrelation zwischen Knochenmarkbefall und Leukopenie auf, dasselbe gilt auch bei einem Milzbefall: auch hier findet sich oft eine Leukopenie (Ultmann, 1966).

Lymphozyten:

Ein normaler Wert für die Lymphozyten findet sich bei 54,8% bzw. 61,3% der Patienten von Gruppe 1 und 2. Nur bei 1,2% bzw. 2,2% der Patienten zeigt sich eine Lymphozytose, dagegen eine Lymphopenie bei 43,9% bzw. 36,3% der Patienten von Gruppe 1 und 2.
Die unterschiedlichen Werte für erniedrigte Lymphozyten zwischen Gruppe 1 und 2 mögen mit der Tatsache zusammenhängen, daß sich mehr Patienten der Gruppe 1 in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als Patienten der Gruppe 2, zum anderen sind die Blutbildwerte der Gruppe 1 - es handelt sich hier ja auch um vorbehandelte Patienten - durch Strahlen- und Zytostatikatherapie bereits möglicherweise beeinflußt und verfälscht.
Radaszkiewicz et col. (1975) sprechen von einer Lymphozytose in 10% der Fälle und einer Lymphopenie in 30% der Fälle; diese Ergebnisse lassen sich eher mit den Resultaten für Gruppe 2 - der nicht vorbehandelten Gruppe - vereinbaren.
Insgesamt ist eine Lymphopenie nur beschränkt im Rahmen einer Diagnose zu verwenden (Huhn et col., 1973) und läßt nur gewisse Rückschlüsse auf Ausbreitung und Aktivität der Erkrankung und eine Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs zu. Aisenberg (1965) fand eine Lymphopenie besonders oft bei einem fortgeschrittenen, unbehandelten Morbus Hodgkin.

Eosinophile:

Eine Eosinophilie ergab sich bei 18,4% bzw. 18,6% der Patienten von Gruppe 1 und 2.
Die Werte bei Radaszkiewicz et col. (1975) dagegen liegen wesentlich höher: sie sprechen von einer Eosinophilie mit Werten >4% des Normalblutbildes in 26,3% der Fälle und von einer Eosinophilie mit Werten >8% in 19,5% der Fälle.
Im Rahmen einer Diagnose ist auch die Eosinophilie nur unter Vorbehalt zu verwerten, ist jedoch häufig bei Knochenmarkbefall anzutreffen (Higgins, 1968) und kommt in dieser Erhebung mit Ausnahme von 2 Fällen nur in den Stadien III und IV vor. Die Rolle der Eosinophilen beim Morbus Hodgkin ist noch weitgehend unbekannt, jedoch haben Slaughter et col. (1958) eine beginnende Eosinophilie im Lymphknoten als Zeichen für eine Änderung der histologischen Form gedeutet.

Thrombozyten:

Hinsichtlich der Ergebnisse bei der Thrombozytenauszählung stimmen Gruppe 1 und 2 bis auf minimale Unterschiede überein. Erhöht sind die Werte bei 16,6% bzw. 17,4% der Patienten, eine Thrombopenie zeigt sich in 35,5% bzw. 39,1% der Fälle von Gruppe 1 und 2.
Radaszkiewicz et col. (1975) sprechen von einer Thrombopenie in nur 24,3% der Fälle, was sich allerdings damit erklären läßt, daß bei ihnen die Grenze für eine Thrombopenie erst bei 125000/ml angesetzt ist (bei dieser Statistik dagegen bereits bei >200 000/ml), und sich somit zwangsläufig ein größerer Anteil an thrombopenischen Werten ergibt.
Thrombopenie ist meist ein Zeichen für einen Milzbefall (Ultmann, 1966) und einen generalisierten Morbus Hodgkin.

Zusammenfassend sei gesagt, daß bei allen veränderten Blutbildwerten die Aussage darüber, ob es sich um ein Hodgkin-Rezidiv oder um einen entzündlich-infektiösen Prozeß handelt, sehr schwierig ist. Die blutchemischen Laborwerte erlauben nur eine gewisse prognostische Aussage, da sie mit dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung in etwa übereinstimmen (Huhn et col., 1973).

2.7.2. BKS

Befunde:

Die Normalwerte für die BKS sind in Abschnitt 2.1.1. zu finden.

Die Befunde für die BKS von Gruppe 1 und 2 macht Tabelle 14 deutlich.

	normal	erhöht
Gruppe 1 N=90	36 (40)	54 (60)
Gruppe 2 N=46	25(54,3)	21 (45,7)

Tab. 14: Untersuchungsergebnisse für die BKS bei Gruppe 1 und 2 (Prozentangaben in Klammer)

Diskussion:

Einen Normalwert zeigen 40% bzw. 54,3% der Patienten von Gruppe 1 und 2, eine über die Norm beschleunigte BKS findet sich bei 60% bzw. 45,7% der Kranken.

Die unterschiedlichen Ergebnisse von Gruppe 1 und 2 sind auf die Tatsache zurückzuführen, daß sich in Gruppe 1 mehr Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III und IV befanden, in denen eine beschleunigte BKS wesentlich häufiger als bei den Stadien I oder II auftritt.

Radaszkiewicz et col. (1975) fanden bei 51,1% eine stark erhöhte BKS, was mit den Befunden dieser Untersuchung übereinstimmt.

Allerdings konnten begleitende Infektionen, die zwangsläufig die BKS-Werte verfälschen, bei den Untersuchungen nicht immer ausgeschlossen und leider nachher auch nicht mehr rekonstruiert werden; dennoch erlaubt eine stark über die Norm erhöhte BKS eine gewisse Aussage über Ausbreitung und Prognose.

2.7.3. Immunglobuline

Befunde:

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline wurde mittels des radialen Immundiffusionstestes nach Mancini durchgeführt.

Die Resultate für Gruppe 1 und 2 veranschaulichen Tabelle 15 und 16a und 16b.

In Tabelle 15 findet sich die absolute und relative Häufigkeit an normalen, erhöhten und erniedrigten Immunglobulinen. Tabelle 16a und 16b stellen einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Stadien und den verschiedenen Werten der Immunglobuline Ig M, Ig A, Ig G bei Gruppe 1 und 2 her.

		Gruppe 1 N=75	Gruppe 2 N=40
Ig G	N	22 (29,3)	10 (25,0)
	↑	37 (49,3)	23 (57,5)
	↓	16 (21,3)	7 (17,5)
Ig A	N	34 (45,3)	16 (40,0)
	↑	23 (30,0)	18 (45,0)
	↓	17 (22,6)	6 (15,0)
Ig M	N	33 (44,4)	17 (42,5)
	↑	24 (32,0)	14 (35,0)
	↓	17 (22,6)	9 (22,5)

Tab. 15: Untersuchungsergebnisse für Ig G, Ig M, Ig A bei Gruppe 1 und 2
(Prozentwerte in Klammer)

Gruppe 1 N=75		I	II	III	IV
Ig G	N	28,5	13,3	31,0	37,5
	↑	57,1	60,0	37,9	54,1
	↓	14,2	26,6	31,0	12,5
Ig A	N	42,8	40,0	48,2	40,6
	↑	42,8	33,3	20,6	40,6
	↓	14,2	26,6	31,0	20,8
Ig M	N	28,5	20,0	51,7	54,1
	↑	71,4	60,0	17,2	25,0
	↓	0	20,0	31,0	20,8

Tab. 16a: Zusammenhang zwischen Stadien und Ig G,A,M bei Gruppe 1

Gruppe 2 N=40		I	II	III	IV
Ig G	N	40,0	11,1	29,4	22,2
	↑	60,0	66,6	47,0	66,6
	↓	0	22,2	23,3	11,1
Ig A	N	60,0	55,5	41,1	11,1
	↑	40,0	44,4	35,2	66,6
	↓	0	0	23,3	22,2
Ig M	N	40,0	22,2	58,8	33,3
	↑	60,0	66,6	11,7	33,3
	↓	0	11,1	29,4	33,3

Tab. 16b: Zusammenhang zwischen Stadien und Ig G,A,M bei Gruppe 2

Diskussion:

Ig G, Ig A und Ig M - sowohl bei Gruppe 1 als auch bei Gruppe 2 - weisen bei 30% - 60% der untersuchten Patienten eine mehr oder minder starke Erhöhung auf. Für Ig G trifft das in 49,3% bzw. 57,5% zu, für Ig A in 30,6% bzw. 45% und für Ig M in 32% bzw. 35,0% der Fälle.

Weniger ausgeprägt ist ihre Verminderung: bei Ig G sind es 21,3% bzw. 17,5%, bei Ig A 22,6% bzw. 15,0% und bei Ig M 22,6% bzw. 22,5% der Patienten mit reduzierten Immunglobulinen.

Normale Werte für Ig G,M und A findet man bei Gruppe 1 bei rund 30% - 45% der Patienten, bei Gruppe 2 nur bei 25% - 40% der Patienten.

Interessant ist der Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Immunglobulin-Werten: Im Stadium I ist Ig G bei 57,1% bzw. 60,0% der Patienten erhöht, Ig A bei 42,8% bzw. 40,0% und bei Ig M bei 71,4% bzw. 60,0% der Patienten. Im Stadium II liegen die Werte für erhöhtes Ig G mit 60% bzw. 66,6%, für Ig A mit 33,3% bzw. 44,4% und für Ig M mit 60% bzw. 66,6% ähnlich. Danach zeigen die drei Immunglobuline im Stadium III und IV ein recht uneinheitliches Bild mit erhöhten Werten, die zwischen 11% - 65% schwanken.

Erwähnenswert ist noch, daß sich in der Gruppe 1 insgesamt 9 Patienten mit einem AMS befinden, davon 1 Patient im Stadium I, 5 Patienten im Stadium III und 1 Patient im Stadium IV. In der Gruppe 2 sind es 3 Patienten mit einem AMS, davon befinden sich 2Patienten im Stadium III und 1 Patient im Stadium IV.

Insgesamt zeigen die Immunglobuline in knapp der Hälfte der Fälle - besonders in den Anfangsstadien der Erkrankung - eine Erhöhung. Dagegen findet sich in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung eine zunehmende Verminderung der Werte.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen von Radaszkiewicz et col. (1975), die bei Ig G in 25% eine Erhöhung und in 20% eine Verminderung und bei Ig M in 47,5% eine Erhöhung und in 20% eine Verminderung finden. Goldmann und Hobbs (1967) stellen ein leicht erhöhtes Ig G in Verbindungen mit einem niedrigen Ig A und Ig M fest.

2.7.4. Alkalische Phosphatase

Befunde:

Die Normalwerte für die alkalische Phosphatase sind in Abschnitt 2.1.1. zu finden.

Tabelle 17a und b geben die Ergebnisse für Gruppe 1 und 2 wieder. Tabelle 17a dient dem Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2, Tabelle 17b stellt einen Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium und den Werten für die alkalische Phosphatase her.

	normal	erhöht
Gruppe 1 N=90	55 (61,1)	35 (38,8)
Gruppe 2 N=45	29 (64,4)	16 (35,6)

Tab. 17a: Untersuchungsergebnisse für die alkalische Phosphatase bei Gruppe 1 und 2 (Prozentangaben in Klammer)

		I+II	III	IV
Gruppe 1	N	16 (64)	19 (57,6)	20 (62,5)
N=25/33/32	↑	9 (36)	14 (42,4)	12 (37,5)
Gruppe 2	N	8 (51,1)	12 (63,1)	9 (69,2)
N=14/19/13	↑	6 (42,9)	7 (36,9)	4 (30,8)

Tab. 17b: Zusammenhang zwischen alkalischer Phosphatase und Stadien bei Gruppe 1 und 2 (Prozentwerte in Klammer)

Diskussion:

Es zeigen 61,1% bzw. 64,4% der Patienten von Gruppe 1 und 2 einen normalen Wert für die alkalische Phosphatase; bei 38,8% bzw. 35,6% der Patienten finden sich erhöhte Werte. Es besteht also hier kein bedeutender Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2. Aufgesplittert nach Stadien ergibt sich folgendes Bild: erhöht ist das Enzym bei Stadium I+II bei 36% bzw. 42,8% der Patienten, bei Stadium III in 42,7% bzw. 36,8% und bei Stadium IV in 37,5% bzw. 30,8% der Patienten. Dies bedeutet eine leichte, aber stetige Zunahme der Enzymkonzentrationen mit fortschreitendem Krankheitsstadium.

Die Ergebnisse von Aisenberg et col. (1970) und Belliveau et col. (1974) mögen als Vergleich dienen.

Aisenberg:	Stadium I+II:	: 14%
	Stadium III:	: 65%
	Stadium IV:	: 81%
Belliveau:	Stadium I:	: 14%
	Stadium II:	: 40%
	Stadium III:	: 40%
	Stadium IV:	: 77%

Aisenberg fand weiterhin eine auffallend hohe Inzidenz von Fieber und einer erhöhten alkalischen Phosphatase. Autopsiebefunde ergaben - nach gesicherten erhöhten Phosphatasewerten - in fast 60% einen Knochenmarkbefall (Stuhlberg et col., 1965) und in mehr als 50% einen Leberbefall (Symmers, 1948).

Eine erhöhte alkalische Serumphosphatase kann somit ein Hinweis auf einen möglichen Knochenmark- oder Leberbefall sein, beweist ihn aber nicht (Aisenberg et col., 1970). So ließ sich nur bei 38,7% unserer Patienten ein Leberbefall und bei 65% ein Befall des Knochenmarks feststellen.

Damit dürften nach wie vor die gezielte Leber- und Knochenmarkbiopsie das sicherste Mittel zur Feststellung eines Hodgkinbefalles sein, da sich ja auch im Szintigramm nur Vergrößerungen des Organs feststellen und Aussparungen im Sinn von Speicherdefekten interpretieren lassen.

2.7.5. Cytomegalie-Virus und Epstein-Barr-Virus

Ergebnisse:

Das Cytomegalie-Virus gehört zur Gruppe der Herpes-Viren und wird unter die DNS-Viren eingereiht. Die spezifische Diagnostik geschieht durch die KBR und im Neutralisationstest, Normalwerte siehe 2.1.1. Mindestens 50% der Erwachsenen in allen Ländern sind seropositiv, d.h. haben eine Cytomegalie-Virus-Infektion durchgemacht.
Auch das Epstein-Barr-Virus gehört zu den DNS-Viren und der Gruppe der Herpes-Viren. Die Diagnose geschieht ebenfalls durch die KBR und im Neutralisationstest. Nachweislich haben 90% der Normalbevölkerung Antikörper gegen das EBV.
In Tabelle 18 finden sich die Werte für die ermittelten EBV-Titer und CMV-Titer von den Patienten der Gruppe 1 und 2.

	CMV N=39	EBV N=45
N	35 (89,7)	24 (53,3)
↑	4 (10,3)	21 (46,7)

Tab. 18: Untersuchungsergebnisse für CMV und EBV bei Gruppe 1 und 2 (Relativangaben in Klammer)

Diskussion:

Erhöhte EBV- und CMV-Titer werden oft in Verbindung mit Sarkoidose, Lupus erythematosus, Lymphosarkom und chronisch-lymphatischer Leukämie beobachtet und sind daher auch im Zusammenhang mit Morbus Hodgkin von Interesse.
Für das CMV ergibt sich nur bei 10,3% ein erhöhter Titer. Zum Zeitpunkt des Titeranstiegs befanden sich sämtliche Patienten im Stadium III oder IV, es fand sich anamnestisch aber keinerlei Hinweis auf eine gerade abgelaufene CMV-Infektion. W. Henle und G. Henle (1973) sprechen von einem erhöhten Titer bei 30-40% der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung. Ein erhöhter Anti-CMV-Titer findet sich nach Langenhuysen et col. (1974) besonders häufig bei der disseminierten Form des M.H.

Für den EB -Virus zeigt sich bei 46,7% der Patienten der Münchener Universitätsklinik im Laufe der Erkrankung ein Titeranstieg. Im Stadium II, III und IV, bei der N.S.-Form und der L.R.-N.S.-Form und beim disseminierten Morbus Hodgkin ist ein besonders hoher EBV-Titer zu verzeichnen. Bei unbehandeltem Morbus Hodgkin, speziell bei der M.C.-Form und der L.A.-Form, soll der EBV-Titer besonders oft erhöht sein.
Das EBV könnte bei Morbus Hodgkin eine ätiologische Rolle spielen. Auf jeden Fall aber besteht die Möglichkeit, daß ein Virus wie EBV oder CMV in einzelnen Fällen den Krankheitsprozeß bei Morbus Hodgkin in Gang setzen könnte (Langenhuysen et col., 1974).

2.8. Überlebenskurven

Zur Berechnung der Überlebenskurven - aufgesplittert nach Gesamtüberlebenskurve, Überlebenskurve im Bezug zum histologischen Typ, zum Geschlecht, zu den einzelnen Krankheitsstadien und der Untergruppe "A" oder "B" - wurde jeweils ausschließlich das Patientengut der Gruppe 2, also die Gruppe jener Patienten, die seit 1971 nicht vorbehandelt in der Klinik aufgenommen worden waren, herangezogen, um den Einfluß des Therapieplans (seit März 1971 an der Münchener Universitätsklinik eingeführt) auf das Krankheitsgeschehen beurteilen zu können.
Es handelt sich um 46 Patienten. Ihre Verteilung nach Alter und Geschlecht, Stadium und histologischem Typ und die blutchemischen Werte gehen aus Teil 2.1. - 2.7. hervor.
Zur Berechnung wurde die Formel von Tubiana (1975) herangezogen:

$$\frac{\text{Gesamtzahl der Patienten} - \text{verstorbene Patienten} - \text{aus der Beobachtung verschwundene Pat.}}{\text{Gesamtzahl der Patienten} - \text{aus der Beobachtung verschwundene Pat.}}$$

$$\frac{(N) - (\dagger) - (B)}{(N) - (B)}$$

2.8.1. Gesamtüberlebenskurve

2.8.1.1. Befunde

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse für einen Zeitraum von 48 Monaten eingetragen. Dabei ergibt sich für 50% der Patienten eine Überlebenszeit von 2 Jahren, für 11,8% eine Überlebenszeit von 48 Monaten.
Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung dazu.

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
✠	0	1	4	7	9	11	14	14	15	15	15	15	15	15	15	15
B	0	1	5	7	10	13	15	18	19	20	22	27	27	27	28	29
N	46	44	37	32	27	22	17	14	12	11	9	4	4	4	3	2
%	100	97,8	85,3	82	75	66,6	55	50	44,5	42,3	39,2	21	21	21	16,7	11,8

Tab. 19: Überlebenszeit für Patienten der Gruppe 2
✠ = Verstorbene
B = aus der Beobachtung verschwunden
N = Gesamtzahl an lebenden Patienten
M = Monate

2.8.1.2. Diskussion

Zum Vergleich mögen die folgenden Werte (alle Krankheitsstadien) von Musshoff et col. (1969), Newton et col. (1972) und Kaplan et col. (1973) dienen.

	2 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Musshoff	75%		48%
Newton	75%	65%	60%
Kaplan	90%	80%	70%

Es ergeben sich also bei diesen Autoren wesentlich höhere durchschnittliche Überlebenszeiten.
Für die schlechten Ergebnisse bei unserem Patientengut kommen mehrere Gründe in Betracht:

1. Es befanden sich fast 70% der Patienten in den prognostisch ungünstigeren Stadien III und IV.
2. 60% der Patienten zeigten histologisch die prognostisch ungünstige Form des M.C.-Typs oder des L.A.-Typs der L.G.
3. Es ergab sich häufig ein großer Zeitraum zwischen Diagnose und Therapiebeginn, wodurch sich die Prognose ebenfalls verschlechterte.
4. Die wichtigste Einschränkung: ein großer Prozentsatz der Patienten stand nicht während des ganzen Zeitraums von 4 Jahren unter Beobachtung bzw. entzog sich der weiteren Überwachung. So standen z.B. überhaupt nur noch 2 Patienten 48 Monate lang unter Behandlung bzw. unter Kontrolle (Abb. 4). Da sich erfahrungsgemäß insbesondere die Patienten, die sich gesund fühlen, einer weiteren Kontrolle durch die möglicherweise weit entfernte Klinik München entziehen und sich stattdessen vom Hausarzt, von einem näher gelegenen Krankenhaus oder aber gar nicht kontrollieren lassen, läßt sich der weitere Krankheitsverlauf oft nur fehlerhaft oder gar nicht verfolgen und verwerten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auf Grund der obengenannten Gründe die tatsächlichen Überlebenszeiten durchaus höher anzusetzen sind als es sich aus den Berechnungen ergibt.

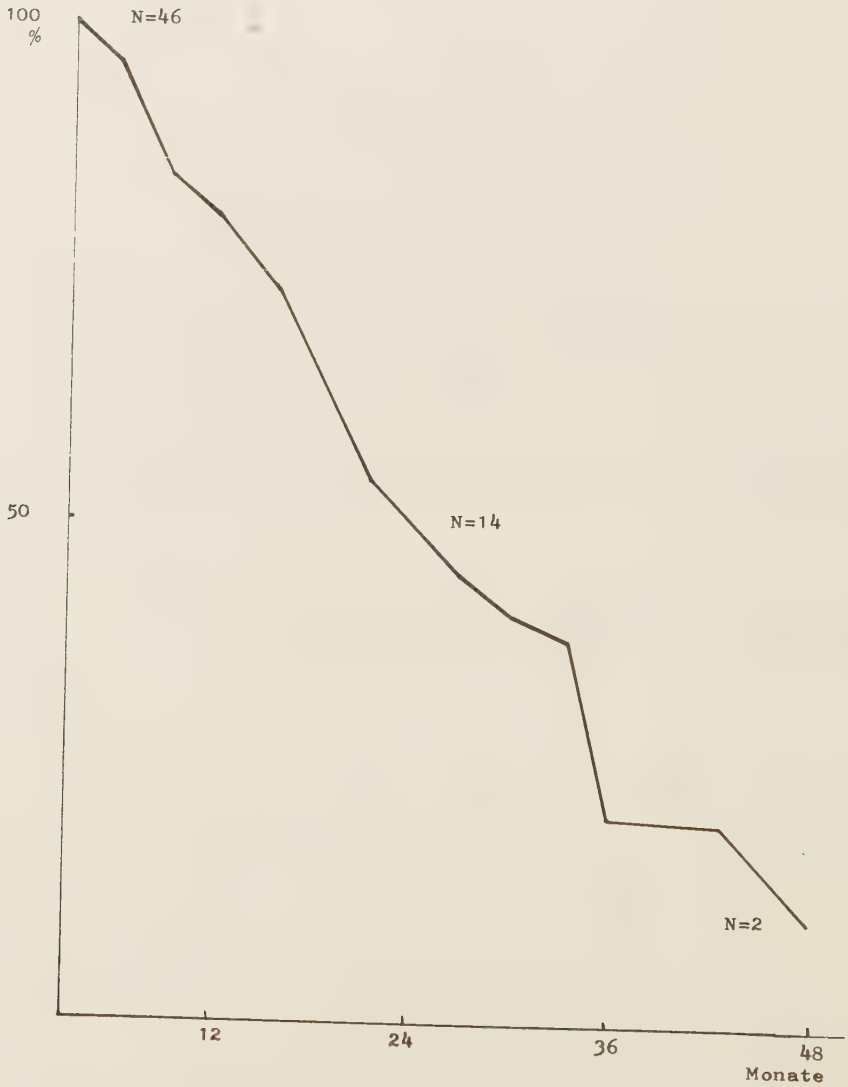


Abb. 5: Gesamtüberlebenskurve für 48 Monate
(alle Stadien, alle histologischen Typen usw.)
N = 46 Patienten

2.8.2. Überlebenskurve für männliche und weibliche Patienten

2.8.2.1. Befunde

Tabelle 20 und Abbildung 6 geben zahlenmäßig bzw. graphisch die Überlebenskurve für Männer und Frauen getrennt für 48 Monate an.
Während nach 24 Monaten noch 55% der Männer und 40% der Frauen leben, sind es nach 48 Monaten noch 14,2% Frauen bzw. 10% der Männer.

Männer:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	1	2	5	7	7	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9
B	0	1	4	5	7	9	9	12	13	13	14	19	19	19	20	20
N	30	28	24	20	16	14	13	10	8	8	7	2	2	2	1	1
%	100	96,5	92,3	80	69,6	66,7	62	55,5	47,5	47,5	43,7	18,2	18,2	18,2	10	10

Frauen:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	0	2	2	2	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
B	0	0	1	2	3	4	6	6	6	7	8	8	8	8	8	9
N	16	16	13	12	11	8	4	4	4	3	2	2	2	2	2	1
%	100	100	86,7	85,7	84,6	66,7	40	40	40	33,3	25	25	25	25	25	14,2

Tab. 20: Überlebenszeit für männliche und weibliche Patienten der Gruppe 2

2.8.2.2. Diskussion

Die Werte von Kaplan et col. (1973) seien zum Vergleich angeführt:

	2 J		4 J		5 J	
	w	m	w	m	w	m
Kaplan	90%	85%	80%	70%	76,1%	67,9%

Auch Newton et col. (1972) und Musshoff et al. (1969) sprechen ganz allgemein von einer besseren Prognose für das weibliche Geschlecht.

Für die schlechten Ergebnisse dieser Erhebung finden sich auch diesmal mehrere Erklärungen:

1. Ein Großteil der männlichen und weiblichen Patienten befand sich in den prognostisch ungünstigen Stadien III+IV.
2. Dasselbe gilt auch für die ungünstigen histologischen Formen vom M.C.-Typ und vom L.A.-Typ.
3. Auf Grund der geringen Zahl an Patienten sind prozentuale Aussagen nur noch unter Vorbehalt möglich und nicht mehr repräsentativ.

Der Grund für die ungünstigere Prognose für Männer ist darin zu sehen, daß dieser Personenkreis häufiger das Bild der L.A.-Form, der ungünstigeren Ausbreitungsstadien und der ungünstigeren Krankheitsform "B" bietet (Musshoff et col.,1969; Kaplan et col., 1973) als die weiblichen Patienten.

Dies läßt sich auch anhand der eigenen Untersuchungen an der Universitätsklinik belegen (Tab. 21).

		"B"	III/IV	MC/LA
N=30	m	18	27	26
N=16	w	10	9	5

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Geschlecht, histologischem Typ und Krankheitsstadium

Die "B"-Form, die prognostisch ungünstigen Stadien III und IV und die ungünstigen histologischen Formen M.C. und L.A. finden sich bei den insgesamt 30 Männern wesentlich häufiger als bei den Frauen, was sich mit den Aussagen von Keller et al. (1968) deckt und die schlechteren Heilungschancen für Männer bestätigt.

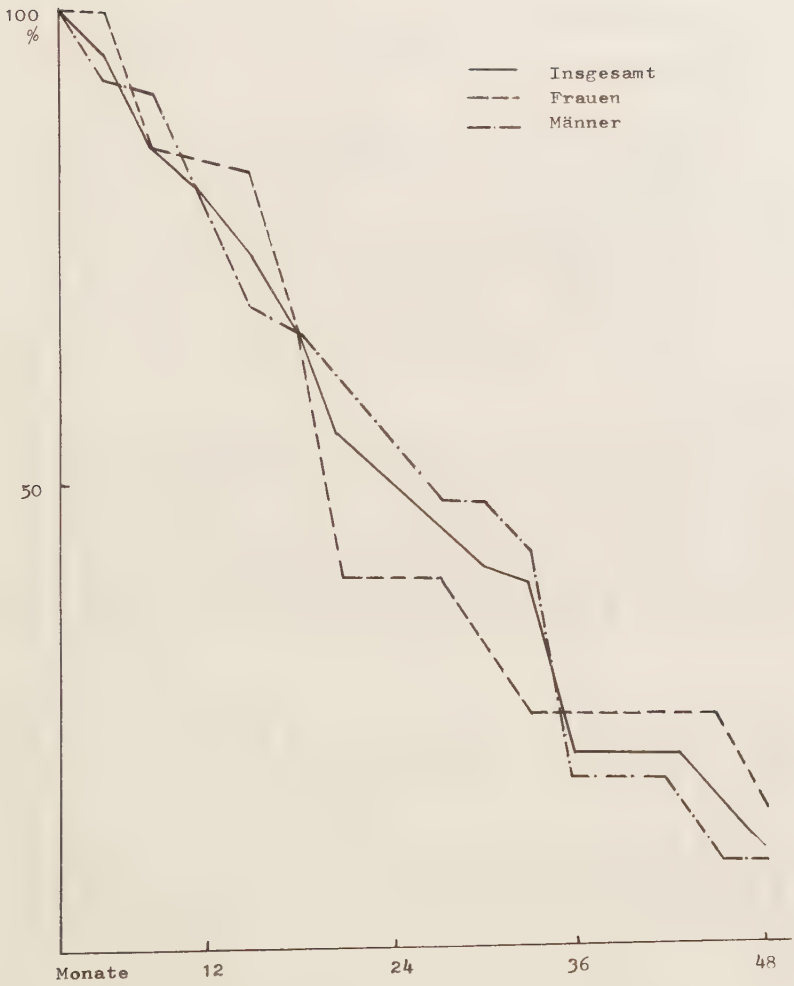


Abb. 6: Graphische Darstellung:
Überlebensdauer von männlichen und weiblichen Patienten
für 48 Monate
N=30 (männliche Patienten)
N=16 (weibliche Patienten)

2.8.3. Überlebenskurve für die "A"- und die "B"-Form

2.8.3.1. Befunde

Aus Tabelle 22 und Abbildung 7 gehen die Ergebnisse für 48 Monate hinsichtlich der Prognose für die "A"- und die "B"- Form hervor.
Die "A"-Form zeigt mit 60% an lebenden Patienten nach 24 Monaten bzw. mit 33,3% an lebenden Patienten nach 48 Monaten ein wesentlich günstigeres Bild als die "B"-Form, bei der sich nach 24 Monaten noch 44,4% bzw. nach 48 Monaten 0% der Patienten am Leben befinden.

"A"-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✝	0	0	1	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
B	0	1	3	4	6	7	8	11	12	12	12	14	14	14	14	15
N	21	20	17	14	11	10	9	6	5	5	5	3	3	3	3	2
%	100	100	94,7	82,3	73,3	71,4	69,2	60	55,5	55,5	55,5	42,8	42,8	42,8	42,8	33,3

"B"-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✝	0	1	3	4	5	7	10	10	11	11	11	11	11	11	11	11
B	0	0	2	3	4	6	7	7	7	8	10	13	13	13	14	14
N	25	24	20	18	16	12	8	8	7	6	4	1	1	1	0	0
%	100	96	86,9	81,8	76,2	63,1	44,4	44,4	38,9	35,3	26,7	8,3	8,3	8,3	0	0

Tab. 22: Überlebenszeit für die "A"-Form und die "B"-Form bei Gruppe 2

2.8.3.2. Diskussion

Die günstigere Prognose für die "A"-Form ist offensichtlich.
Auch Newton et col. (1972), Kaplan et col. (1973), Gross (1974) und Musshoff et col. (1969) stellen einen wesentlich günstigeren Krankheitsverlauf bei der "A"-Form fest.

		2 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Kaplan	A	95%	90%	85,8%
	B	80%	63%	57,9%
Musshoff	A	89%		72%
	B	68,5%		37,6%

Nach Untersuchungen von Musshoff et col. (1966) hat jene Gruppe eine geringfügig längere Überlebenszeit, die die Symptome Appetitlosigkeit, Juckreiz, Nachtschweiß und/oder Schmerzen zeigt, als eine zweite Gruppe mit den Symptomen Krankheitsgefühl, Gewichtsabnahme und/oder Alkoholschmerz.

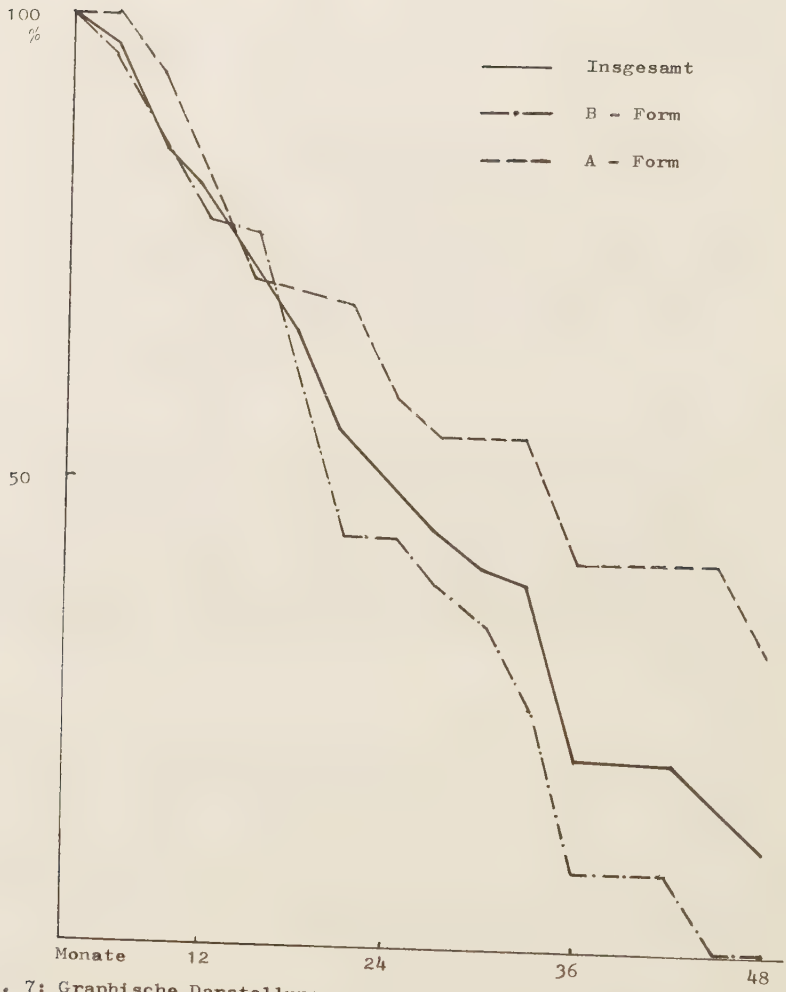


Abb. 7: Graphische Darstellung:
Überlebensdauer für die "A"- und "B"-Form für 48 Monate
N=21 ("A"-Form)
N=25 ("B"-Form)

2.8.4. Überlebenskurve für die Stadien I - IV

2.8.4.1. Befunde

Aus Tabelle 23 und Abbildung 8 gehen die prognostischen Befunde für die Stadien I - IV hervor, über 48 Monate verfolgt.
Für die - allerdings sehr wenigen - Patienten mit Stadium I findet sich nach 48 Monaten eine Überlebenschance von 0%.
Ebenso verhält es sich mit den Patienten mit Stadium II und Stadium IV (0% nach 48 Monaten).
Lediglich die Patienten mit Stadium III haben nach 48 Monaten noch 33,3% an Überlebenden.

Stadium I:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5
N	5	5	5	5	5	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0

Stadium II:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
†	0	0	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
B	0	0	1	2	4	4	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6
N	9	9	7	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
%	100	100	87,5	71,1	60	40	25	25	25	0	0	0	0	0	0	0

Stadium III:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	0	2	2	4	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
B	0	1	2	2	2	3	3	4	5	5	6	8	8	9	10	10
N	19	18	15	15	13	11	10	9	8	8	7	5	5	4	3	3
%	100	100	88,2	88,2	76,5	68,7	62,5	60	57,1	57,1	53,8	45,5	45,5	40	33,3	33,3

Stadium IV:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	1	1	2	3	3	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
B	0	0	2	3	4	5	5	5	5	6	6	7	7	7	7	7
N	13	12	10	8	6	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0
%	100	92,3	90,9	80	66,6	62,5	37,5	37,5	25	14,3	14,3	0	0	0	0	0

Tab. 23: Überlebenszeit für die Stadien I - IV
für Gruppe 2

2.8.4.2. Diskussion

Zu wesentlich anderen Ergebnissen kommen Musshoff et al. (1969) und Kaplan et al. (1973).

		4 Jahre		5 Jahre	
		A	B	A	B
Kaplan	I	88%	88%		
	II	90%	70%		
	III	75%	62%		
	IV	38%	38%		
Musshoff	I			78%	47,1%
	II			78,8%	54,3%
	III			60,4%	34,1%
	IV			39%	22,4%
Johnson De Vita	I			85 - 90%	
	II				
	III			70%	40-50%
	IV				

Die deutlich bessere Prognose für die Stadien I - IV, nach "A" und "B" unterteilt, ist evident.
Allerdings erlaubt auf Grund der geringen Patientenzahl das Ergebnis für Stadium I bei den Münchner Patienten keine Verallgemeinerung (letztlich verschwanden sämtliche Patienten aus der Beobachtung).
Mit den Ergebnissen für Stadium II verhält es sich ähnlich. Hier verschwanden von 9 Patienten 6 aus der Beobachtung, während 3 verstarben, und so sind auch hier keine allgemeingültigen Aussagen zulässig.
Bei den 3 Todesfällen im Stadium II handelt es sich um

1. Patientin B., 59 Jahre alt, M.C.-Form und klinische "B"-Form, nach 15 Monaten an akutem Leberversagen durch Hodgkin-Befall verstorben.

Die Patientin befand sich also bereits zur Zeit der Diagnose in einem prognostisch ungünstigem Stadium (B,M.C), das wahrscheinlich falsch klassifiziert worden war, wie der bald darauf eingetretene Leberbefall nahelegt.

2. Patient O., 28 Jahre alt, L.R.-Form und "A", der nach 10 Monaten an inneren Blutungen, bedingt durch eine Strahlenoesophagitis, verstarb.

Die Todesursache ist hier nicht durch die Krankheit selbst, sondern eine Therapiefolge bedingt. Bei der Autopsie war kein Hodgkin-Befall festzustellen.

3. Patient S., 69 Jahre alt, L.A.-Form und "A", nach 7 Monaten aus nicht bekannten Gründen verstorben, ein Milzbefall wurde seinerzeit diagnostiziert.

Bei diesem Patienten muß die prognostisch ungünstige L.A.-Form, das fortgeschrittene Alter und der Milzbefall in Betracht gezogen werden.

Bei Stadium III verstarben von 19 Patienten 6. 10 Patienten verschwanden aus der Beobachtung. Mit Ausnahme von 4 Patienten zeigten sämtliche Patienten früher oder später einen Organbefall (Milzbefall bei 10, Leberbefall bei 6, Lungenbefall bei 3 Patienten). Es befanden sich 10 Patienten in der "B"-Form, 9 in der "A"-Form, und es fand sich ein gehäuftes Auftreten der prognostisch ungünstigen L.A.-Form und M.C.-Form, was die im Gegensatz zu Musshoff geringfügig schlechteren Ergebnisse erklären würde.

Von den 13 Patienten im Stadium IV verstarben 6, die restlichen 7 verschwanden aus der Beobachtung, sodaß auch hier auf Grund der geringen Fallzahl die auffallend schlechten Ergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren sind und keine Verallgemeinerung zulassen.

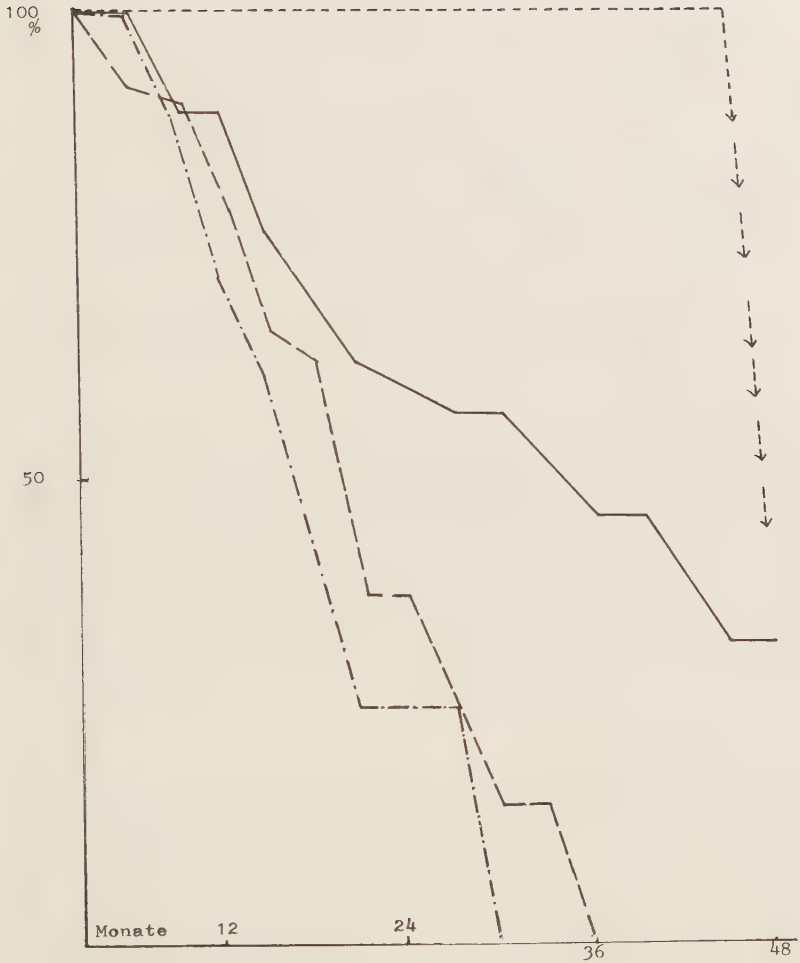


Abb. 8: Graphische Darstellung:
Überlebensdauer für Stadium I - IV
N=5 (Stad. I) ------
N=9 (Stad. II) —·—·—
N=19 (Stad. III) ———
N=13 (Stad. IV) — — —

2.8.5. Überlebensdauer für die 4 histologischen Formen

2.8.5.1. Befunde

Die prognostische Aussage für die 4 histologischen Typen ist in Tabelle 24 und Abbildung 9 wiedergegeben, über 48 Monate hinweg verfolgt.
Die weitaus ungünstigste Prognose haben überraschenderweise die L.R.-Form und die N.S.-Form, nach 48 Monaten war hier die Überlebenschance auf 0% gesunken.
Etwas besser schneiden die M.C.-Form mit 16,6% an lebenden Patienten und die L.A.-Form mit 11,1% nach 48 Monaten ab.

L.R.-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✝	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
B	0	0	2	2	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
N	6	6	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	100	100	75	75	50	33,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N.S.-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	1	2	3	4	5	6	7	9	9	10	10	10	10	11
N	11	11	10	9	8	7	6	5	4	2	2	1	1	1	1	0
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0

M.C.-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	0	0	0	2	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
B	0	1	2	3	3	4	4	5	6	6	6	9	9	9	9	9
N	15	14	13	12	10	9	6	5	4	4	4	1	1	1	1	1
%	100	100	100	100	83,3	72,7	54,5	50	44,4	44,4	44,4	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6

L.A.-Form:

M	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	41	45	48
✠	0	1	3	5	5	6	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8
B	0	0	0	0	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4
N	13	12	10	8	6	5	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1
%	100	92,3	76,9	61,5	54,4	45,4	30	30	20	20	20	20	20	20	11,1	11,1

Tab. 24: Überlebenszeit für die 4 histologischen Formen bei Gruppe 2

2.8.5.2. Diskussion

Die Ergebnisse von Newton et col. (1972), Kaplan et col. (1973), Butler (1971), Fuller et col. (1971), Hamann et col. (1970) und Lukes (1963), die wesentlich besser ausgefallen sind, mögen als Vergleich dienen:

		4 Jahre	10 Jahre
Newton	LR	87%	
	NS	78%	
	MC	54%	
	LA	46%	
Kaplan	LR	92,2%	
	NS	81%	
	MC	62%	
	LA	34%	
Butler, Fuller, Hamann, Lukes	LR		57%
	NS		41%
	MC		27%
	LA		15%

Selbst die Werte für eine 10 jährige Überlebenszeit fallen dabei um ein Vielfaches günstiger aus als die Ergebnisse an der Münchener Klinik.

Bei der L.R.-Form erwartet man eigentlich ein sehr gutes Ergebnis. Der Grund für das erstaunlich schlechte Ergebnis ist unter anderem die Tatsache, daß nur 2 Patienten verstarben, aber die restlichen Patienten gänzlich aus der Beobachtung verschwanden.

Bei den beiden verstorbenen Patienten handelt es sich um

1. Patient O., 28 Jahre, Stadium II A, an einer Verblutung auf Grund einer Strahlenoesophagitis, also durch eine Röntgentherapie-Spätfolge, verstorben.
2. Patientin Z., 72 Jahre, Stadium III B, Milzbefall, die relativ bald in ein Stadium IV kam und an ihrem Grundleiden verstarb, wobei das hohe Alter nicht außer Acht gelassen werden sollte.

Man darf also sagen, daß auf Grund des geringen Patientengutes, das zudem eine negative Auswahl darstellt, das schlechte Ergebnis für die L.A.-Form zustande kommt, während nach Literaturangaben mit besseren Ergebnissen zu rechnen ist.

Das überdurchschnittlich gute Ergebnis bei der N.S.-Form erklärt sich aus der Tatsache, daß letztlich sämtliche Patienten aus der Beobachtung verschwanden, was sich auf die Berechnung auswirkte, und daß fast alle Patienten sich in prognostisch günstigen Stadien befanden: 2 Patienten im Stadium II A, 2 im Stadium II B, 2 im Stadium I A und ein Patient im Stadium III A.
Von den 15 Patienten mit der M.C.-Form verschwanden 9 aus der Beobachtung, 5 Patienten verstarben. Es handelt sich dabei um

1. Patientin B., Stadium II B, die bald darauf in ein Stadium IV B kam und verstarb.
2. 2 Patienten im Stadium III B, wobei 1 Patient aus unbekannter Ursache verstarb, der andere bald in ein Stadium IV B kam und daran verstarb.
3. 2 Patienten im Stadium IV B.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die auffallend schlechten Ergebnisse für die M.C.-Form damit zusammenhängen, daß die überprüfbaren Patienten sich ausnahmslos in bereits sehr ungünstigen Krankheitsstadien befanden.
Von den Verstorbenen Patienten mit der L.A.-Form waren alle in den Stadien III B und IV B mit Ausnahme von einem Patienten. Dieser befand sich in einem Stadium II A, war 69 Jahre alt und verstarb nach 7 Monaten aus unbekannten Gründen (s.o.). Auch hier handelt es sich auf Grund der Gegebenheiten um eine negative Auswahl, und es ließen sich normalerweise bessere Werte finden.
Diese Aussage gilt für sämtliche Ergebnisse bei den einzelnen histologischen Formen.

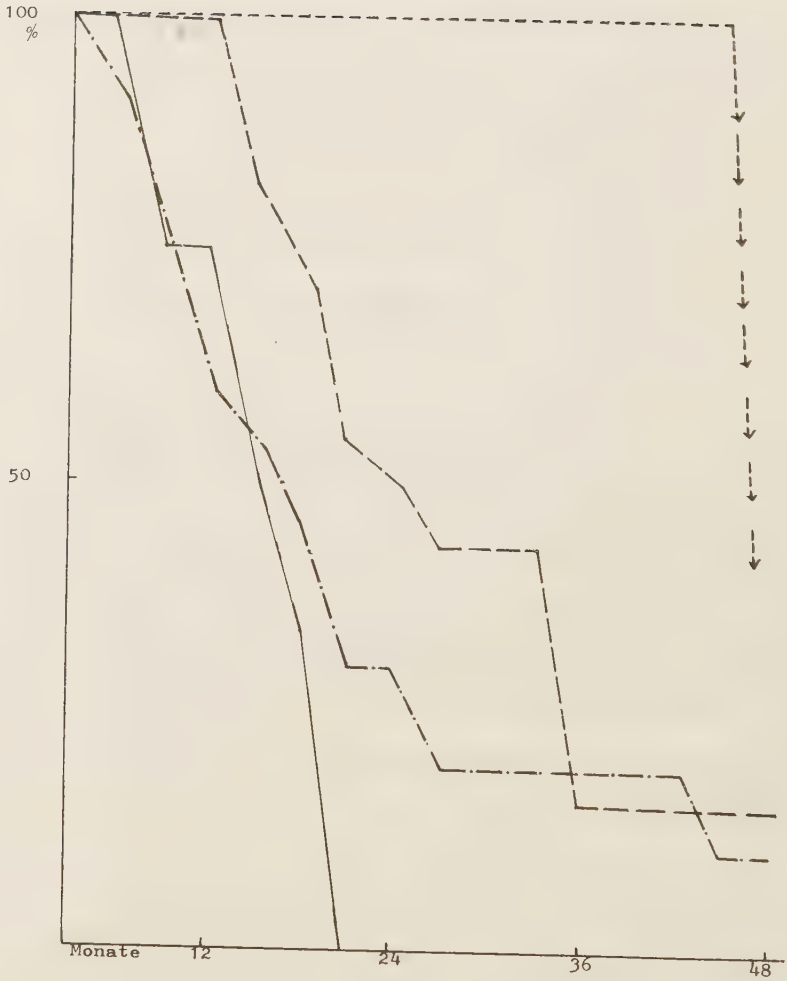


Abb. 9: Graphische Darstellung:
Überlebensdauer für die histologischen Typen
L.R., N.S., M.C. und L.A.
N = 6 (L.R.-Form) ———
N = 11 (N.S.-Form) - - - -
N = 15 (M.C.-Form) — —
N = 13 (L.A.-Form) —·—··

3. Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Von Januar 1970 bis Juli 1975 wurden an der Med. Klinik der Universität München insgesamt 92 an Lymphogranulomatose erkrankte Patienten behandelt (Gruppe 1).
46 dieser Patienten waren nicht vorbehandelt und wurden erstmals in München diagnostiziert und therapiert (Gruppe 2, Mai 1971 bis Juni 1975).

a) Zum Krankengut: Männer überwiegen mit 65,2% zahlenmäßig signifikant gegenüber Frauen mit 34,8%. Die absolute und relative Altersgefährdung ist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr am größten.

b) Zur klinischen Stadienverteilung: Am häufigsten findet sich Stadium III (36% in Gruppe 1 bzw. 41% in Gruppe 2). Es folgen Stadium IV (35% bzw. 28%) und Stadium II (19%). Am seltensten kommt Stadium I vor (7% bzw. 10%).
Allgemeinsymptome ("B"-Form) treten bei 50 - 60% der Patienten auf und sind am häufigsten mit den Stadien III und IV korreliert.

c) Zur Verteilung der histologischen Formen: Bei rund je einem Drittel der Patienten sind die M.C.-Form und die L.A.-Form anzutreffen. Den restlichen Anteil machen die N.S.-Form (24,4% bzw. 15%) und die L.R.-Form (11% bzw. 13%) aus. Bei Organbefall finden sich am häufigsten die L.A.-Form und die M.C.-Form.

d) Zur Organmanifestation: Ein Leberbefall ist in rund 38% bzw. 30% der Fälle feststellbar. Die Lunge ist bei 30,9% bzw. 24,2% der Patienten befallen, das Knochenmark bei 27% bzw. 12,5%. Es handelt sich dabei in der überwiegenden Zahl der Fälle um einen M.C.- oder L.A.-Befall.
Häufig betroffen ist auch die Milz (46,4% bzw. 37,7%); hier kommt ebenfalls am häufigsten die M.C.- oder die L.A.-Form vor. Zur eindeutigen Abklärung ist in der Regel eine Laparotomie und gegebenenfalls eine Splenektomie erforderlich. Bei 23 bzw. 17 der Patienten wurde ein derartiger Eingriff durchgeführt und bei 7 bzw. 5 Patienten ergab sich eine nachträgliche Stadienänderung.

e) Zu den Laborbefunden: Die Leukozyten, Lymphozyten und Thrombozyten bieten kein einheitliches Bild; eine Eosinophilie kommt bei 18% der Patienten vor.
Die BKS ist bei 60% bzw. 45,7% mehr oder minder stark erhöht. Dabei gilt: je fortgeschrittener das Krankheitsgeschehen, desto höher die BKS.
Die Immunglobuline des Blutes sind zum Teil vermehrt, zum Teil vermindert, letzteres häufig im fortgeschrittenen Stadium.
Die alkalische Phosphatase ist in den Stadien III und IV bei rund 40% bzw. 30% der Patienten erhöht.
Ein erhöhter CMV-Titer zeigt sich bei 10% der Patienten, ein erhöhter EBV-Titer bei 46,7%.

f) Zur Überlebensdauer: Von den 46 Patienten der Gruppe 2, sofern sie über 4 Jahre hinweg zu beobachten waren, lebten nach 4 Jahren noch 11,8%.
Prognostisch günstiger verlief dabei die Krankheit bei Frauen (14,2% nach 48 Monaten, Männer 10%) und bei Patienten mit der "A"-Form (33,3% nach 48 Monaten, Patienten mit Allgemeinsymptomen 0%). Kein Patient mit dem Stadium I, II oder IV war nach 4 Beobachtungsjahren mehr am Leben, im Gegensatz zu 33,3% Patienten des Stadiums III.
(Von den histologischen Formen haben die L.R.- und die N.S.-Form eine Quote von 0%, von den Patienten mit der M.C.-Form lebten nach 48 Monaten noch 16,6%, von den Patienten mit der L.A.-Form 11,1%.)
Die angegebenen Überlebensraten sind mit den Zahlen anderer Patientenkollektive kaum vergleichbar, weil der Beobachtungszeitraum zu kurz und die Verlaufskontrolle der Patienten nicht vollständig waren. Die Patienten wurden zwar nach einheitlichen Kriterien diagnostiziert und behandelt, die ambulante Kontrolle nach der primären Behandlungsserie war aber nicht zufriedenstellend; zahlreiche Patienten hatten sich nach 2 - 3 Jahren der Beobachtung entzogen. Dieser Punkt ist bei der zukünftigen Betreuung von Patienten mit malignen Lymphomen besonders zu beachten und zu verbessern. Zu fordern ist auch eine frühzeitige Diagnosestellung, um folgenreiche Zeitverluste zwischen Vorstellung des Patienten, Diagnosestellung und Therapiebeginn zu vermeiden.

Was die Therapie anbetrifft, so läßt sich nach neuesten Mitteilungen (Tubiana, 1975) die durchschnittliche Dauer der Remission und die mittlere Überlebenszeit verlängern, wenn zumindest die Stadien II B, III A und III B nach einer Strahlenbehandlung ergänzend zytostatisch behandelt werden. Bei Stadium III B wird überhaupt von mehreren hämatologischen Zentren die vorwiegende Zytostatika-Behandlung bevorzugt (Kaplan, 1975; Tubiana, 1975).
Für die Zukunft wäre auch zu fordern, daß sämtliche Lymphogranulomatose-Patienten und ihr weiterer Verlauf zentral erfaßt werden, um einer vergleichenden Auswertung jederzeit zur Verfügung zu stehen. Entsprechende hämatologisch-onkologische Zentren, die in der Behandlung von Morbus Hodgkin erfahren sind, sollten allgemein bekannt sein.
Durch eine gute Koordination und eine immer wieder zu überprüfende Therapie werden sich noch wesentlich höhere Remissionsraten und Überlebenszeiten erzielen lassen.

4. Literaturverzeichnis

1. AISENBERG A.C. Lymphocytopenia in HO disease
Blood 25 (1965) 1037 - 1042

2. AISENBERG A.C. ET AL.
Serum alcaline phosphatase at the onset of HO disease
Cancer 26 (1970) 318 - 326

3. AISENBERG A.C., GOLDMAN J.M., RAHER J.W. AND WANG C.C.
Spleen involvement at the onset of Hodgkin's disease
Ann. intern. Med. 74 (1971) 544

4. BEGEMANN H., RASTETTER J. UND KABOTH W.
Klin. Hämatologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1970

5. BELLIVEAU R.E., YAMAMOTO L.A., WASSELL A.R. AND WOERNIK P.H.
Regan isoenzyme and hematopatic tumors
Am J. Chin. Pathol. 1974

6. BICHEL I. AND BASTRUP-MADSEN P.
Alcohol pain in Hodgkin's disease
Lancet 1953 i, 764

7. BLUEFARB S.M. Cutaneous Manifestations of the leukemia-lymphoma group
Postgraduate medicine 41 (1959) 476 - 485

8. BOSTICK W.L. Evidence for the virus etiology of Hodgkin's disease
Ann. New York Acad. Sci 73 (1958) 307

9. BUNTING C.H. AND YATES I.L.
An etiologic study of Hodgkin's disease
I.A.M.A. 61 (1913) 1803

10. BUTLER J.J. Relationship of histological findings to survival in Hodgkin's disease
Cancer Res. 31 (1971) 1770

11. CARBONE P.P., KAPLAN H.S., MUSSHOFF K., SMITHERS D.W. AND TUBIANA M.
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification
Cancer Res. 31 (1971) 1860

12. COHNEN G., BRITINGER G.
Immunpath. Veränderungen bei der Lymphogranulomatose
Blut 23 (1971) 302

13. CRAVER L.F. HO disease. Tice's practice of Medicine, eds. Tice F.K. & Harvey J.C. vol. 6, Hagerstown, Maryland: Harper & Row (1969) 1017 - 1063

14. CURRIE S. & HENSON R.A.
Neurological syndromes in the reticulosis
Brain 94 (1971) 307 - 320

15. DESSER R.K. UND ULTMANN J.E.
Risk of severe infection in patients with H.D. or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy
Ann. intern. Med. 77 (1972) 143

16. DORFMAN R.F.
Enzyme histochemistry of the cells in HO disease and allied disorders
Nature 190 (1961) 925 - 926

17. DORFMAN R.F.
Relationship of histology to site in HO disease
Cancer Res. 31 (1971) 1786

18. EHRLICH A.N., STALDER G., GELLER W. & SHERLOCK P.
Gastrointestinal manifestations of malignant lymphoma
Gastroenterology 54 (1958) 1115 - 1121

19. ENGESET A. ET AL.
The thoracic duct lymph in HO disease
II Quantitative analysis of the cellular composition of the lymph
International Journal of Cancer 8 (1971) 113 - 121

20. FERGUSON D.J., LAURENCE W.A., GRIEM M.L., MORAN M.E., RAPPAPORT H., ULTMANN J.
Surgical experience with Staging Laparotomy in 125 patients with lymphoma
Arch. Intern. Med. Vol. 131 (1973)

21. FRANSSILLA K.O., KALIMA T.V. AND VOUTILAINEN A.
Histologic classification of Hodgkin's disease
Cancer 20 (1967) 1594

22. FULLER L.M., GAMBLE J.F., BUTLER J.J.
Influence of specific histology and clinical presentation on prognosis in localized H. disease treated with intensive large volume radiotherapy
J. Radiol. 98 (1971) 641

23. GILVER R.L. ET AL.
Problems of interpretation of liver biopsy in HO disease
Cancer 28 (1971) 1335 - 1342

24. GLATSTEIN E., GUERNSEY J.M., ROSENBERG S.A., KAPLAN H.S.
The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease
Cancer 24 (1969) 709

25. GLATSTEIN E. ET AL.
Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with HO disease
Radiology 97 (1970) 425 - 432

26. GLATSTEIN E., GOFFINET D.R.
Staging of H.D. and other lymphomas
Clinics in Haematology 3/1 (1974) 77 - 90

27. GOLDMAN J.M. & HOBBS J.R.
The immunoglobulins in HO disease
Immunology 13 (1967) 421 - 431

28. GREENFIELD W.S. Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leucozythemia
Transactions of the Pathological Society of London 29 (1878) 272 - 304

29. GROSS R., FRIEDMANN G.
Klinik und Differentialdiagnose der Lg.
Internist 15 (1974) 71- 78

30. GROSS R.M. A clinico-pathological study of nodular-sclerosis Hodgkin's disease
J. clin. path. 21 (1968) 303

31. HAMANN W., OEHLERT W., MUSSHOFF K., NUSS A UND SCHNELLBACHER B.
Hist. Einteilung des Lymphoma malignum Hodgkin und seine Bedeutung für die Prognose
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 112

32. HENLE W. AND HENLE G.
EB-Virus-Related Serology in HO disease
National Cancer Institut Monograph No. 36 (1973) 79 - 84

33. HENNEKEUSER H.H., MÖBIUS W., OBRECHT P., SIMON A., SLANINA J.
Knochenmarkbefunde bei malignen Lymphomen
Klin. Wschr. 52 (1974) 118 - 122

34. HIGGINS G.K. Pathologic anatomy. HO disease, eds. Molander D.W. & Pack G.T.
Springfield, Illinois: C.C. Thomas (1968) 20 - 63

35. HILGERS F., HILGERS J., DEKKING F.
Onderzoek naar humane EBV en b.v. immunic fluorescente technieken
Med. biological Ass. 1973

36. HODGKIN T. On some marked appearances of the absorbent glands and the spleen
Medico-Chirurgical Trans. 17 (1832) 68 - 114

37. HOSTER H.A. Hodgkin's disease
Amer. I. Roentgenol. 64 (1950) 913

38. HUHN D., STEIDLE CH.
Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei M.H.
Blut 27 (1973) 105 - 130

39. HUTCHINSON G.B. Anatomic patterns by histologic type of localized HO disease of the upper torso
Lymphology 5 (1972) 1

40. JACKSON Ir. H. AND PARKER Ir. F
Hodgkin's disease. II. Pathology
New Engl. I. Med. 231 (1944)

41. JACKSON H., PARKER F.
H.D. and allied disorders
New York: Oxford University Press. (1947)

42. JACOBS M.L. Malignant lymphomas and their management
Recent results in Cancer Research, Bd. 16
Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1968)

43. JAMES A.H. HO disease with and without alcohol-induced pain
Quarterly Journal of Medicine 29 (1960) 47-66

44. JAVIER B.V. ET AL.
Cardiac metastasis in lymphoma and leukemia
Disease of Chest 52 (1967) 481 - 485

45. JOHANNSON B., KLEIN G., HENLE W. AND HENLE G.
EBV-associated antibody patterns in malignant lymphoma and leucaemia
Int. J. Cancer 6 (1970) 450 - 462

46. KADIN M.E. ET AL.
Clinico-pathologic studies. 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of HO disease
Cancer 27 (1971) 1277 - 1294

47. KAPLAN H.S., BISSINGER P.A.
Survival and relapse rates in HO disease
Stanford experiences 1961 - 71
Nat. Cancer Inst. Monogr. 36 (1973) 487 - 496

48. KAPLAN H.S., ROSENBERG S.A.
The management of HO disease
Cancer 36 (1975) 796

49. KELLER A.R., KAPLAN H.S., LUKES R.I. AND RAPPAPORT H.
Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease
Cancer 22 (1968) 487

50. LANGENHUYSEN M.M.A.C., CAZEMIER T., HOUWEN B.
Antibodies to EB-Virus, CM-Virus and Australia antigen in HO disease
Cancer 34 (1974) 262 - 267

51. LEVINE P.H., ABLASTIE D.V., BERARD C.W.
Elevated antibody titers to EB-Virus in HO disease
Cancer 27 (1971) 416 - 421

52. LUKES R.J. Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease
Amer. J. Roentgenol. 90 (1963) 944

53. LUKES R.J., BUTLER J.J., HICKS E.B.
Natural history of H.D. as related to its pathologic picture
Cancer 19 (1966a)317 - 344

54. LUKES R.J., BUTLER J.J.
The pathology and nomenclature of H.D.
Cancer Res. 26 (1966b) 1063 - 1081

55. LUKES R.J. ET AL.
Report of the nomenclature committee
Cancer Res. 26 (1966c) 1311

56. McELWAIN T.J. Chemotherapy of the lymphomas
Clinic in Haematology Bd. 3/1, Lonon, Philadelphia (1974) 195 - 209

57. MEEKER W.R. jr., RICHARDSON J.D., WEST O.W., PARKER J.C.
Critical evaluation of laparotomy and splenectomy in HO disease
Arch. Surg. (1972) 105, 222

58. MOLANDER D.W., PACK G.T.
Review of treatment and results in 316 patients Hodgkin's disease. Hgg. D.W. Molander und G.T. Pack, Springfield: C.C.Thomas (1968) 132 - 205

59. MOLANDER J.W. & LACAYO G.
Malignant lymphomas: Patterns of progression and factors influencing recurrence
American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine (1970) 108, 348 - 353

60. MULLINS G.M. ET AL.
Malignant lymphoma of the spinal epidural space
Annals of internal Medicine 74 (1971) 416 - 432

61. MUSSHOFF K. ET AL.
Prognostische Krankheitssymptome und -zeichen bei M.H. und ihre Bedeutung für die Therapie der Erkrankung. Strahlentherapie 131 (1966) 482 - 504

62. MUSSHOFF K. ET AL.
Die extranoduläre Lg: Diagnose, Therapie und Prognose bei zwei unterschiedlichen Formen des Organbefalls: Ein Beitrag zur Stadieneinteilung des M.H.
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. 109 (1968) 776 - 786

63. MUSSHOFF K. UND BOUTIS L.
Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) in Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren und der Therapie
Klin. Wschr. 47.Jahrg. 2 (1969)

64. MUSSHOFF K., SLANIA J.
Die Strahlenbehandlung der Lg.
Internist 15 (1974) 85 - 92

65. NEWTON K.A., MACKENZIE D.H., SPITTLE M.F. AND MIKOLAJCZUK A.
Hodgkin's disease. A clinico-pathological study of 250 cases with a 5-year follow-up
Br. J. Cancer (1973) 27, 80

66. NOVAK D., PROBST P.
Morbus Hodgkin: Häufigkeit und Lokalisation der Magen-, Knochen- und Magen-Darm-Manifestation
Strahlentherapie 146 4 (1973) 403 - 413

67. OLIVER J.
The relation of Hodgkin's disease to lymphosarcoma and endothelioma
J. med. Res. 29 (1913) 191

68. PARSONS P.B. AND POSTON M.A.
The pathology human brucellosis
South. Med. J. 32 (1939) 7

69. PROSNITZ L.R., NULAND S.B., KLIGERMAN M.M.
Role of laparotomy and splenctomy in the management of Hodgkin's disease
Cancer 29 (1972) 44

70. RADASZKIEWICZ T., LENNERT K.
Lymphogranulomatosis X
DMW 21 (1975) 100

71. RAPPAPORT H. The clinical and biological significance of recent observations concerning the spread of HO disease
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques 14 (1969) 449 - 450

72. RAPPAPORT H. UND STRUM S.B.
Vascular invasion in HO disease: its incidence and relationship to the spread of the disease
Cancer 25 (1970) 1034 - 1313

73. RAPPAPORT H. ET AL.
Report of the committee on histopathological criteria. Contributing to staging of H.D.
Cancer Res. 31 (1971) 1864 - 1865

74. RICHMOND J. ET AL.
Renal lesions associated with malignant lymphomas
American Journal of Medicine 32 (1962) 184 - 207

75. REED D.M. On the pathological changes in H.D., with especial reference to its relation to tuberculosis
Johns Hopkins Hosp. Rep. 10 (1902) 133 - 196

76. ROSENBERG S.A. & KAPLAN H.S.
Evidence for an orderly progress in the spread of HO disease
Cancer Research 26 (1966) 1225 - 1231

77. RUBIN P. The reclassification of Hodgkin's disease
J. Amer. med. Ass. 222 (1972) 1303

78. SANDRITTER W., THOMAS C.
Makropathologie
F.K. Schattauer Verlag (1971) 182 - 183

79. SCHEURLEN P.G. Immunpathologie bei Morbus Hodgkin
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968) 747

80. SLAUGHTER D.P., ECONOMOU S.G. & SOUTHWICK M.W.
Surgical management of HO Disease
Annals of surgery 148 (1958) 705 - 710

81. STERNBERG C. Über eine eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphat. Apparates
Ztschr. f. Heilkunde 19 (1898) 21

82. STOLBERG H.O. ET AL.
HO disease of the lung. Roentgenologic-pathologic correlation
American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine 92 (1964) 96 - 115

83. STUHLBERG J. AND ELLIS F.W.
HO disease of bone. Favorable prognostic significance
Amer. J. Roentgen 93 (1965) 518 - 572

84. STURM A. Grundbegriffe der inneren Medizin (1965)

85. STUTZMAN L., GLIDEWELL O.
Multiple chemotherapeutic agents for H.D.
JAMAm 225 (1973) 1202 - 1211

86. SYMMERS D. Lymphord diseases
Arch. Path. 45 (1948) 73 - 131

87. TEILLERT F., BOIROU M. AND BERNARD J.
A reappraisal of clinical and biological signs in staging of HO disease
Cancer Res. 31 (1971) 1723

88. UDDSTRÖMER M. On the occurence of lymphogranulomatosis (Sternberg) in Sweden 1915 - 1931 and some considerations as to its relation to tuberculosis
Acta. tuberc. Scand. (1934) Suppl. No. 1

89. ULTMANN J.E. Clinical features and diagnosis of HO disease
Cancer 19 (1966) 297 - 307

90. ULTMANN J.E., MORAN E.M.
Clinical course and complications in H.D.
Arch. Int. Med. 131 (1973) 332 - 353

91. VIANNA N.J., GREENWALD P. & DAVIES J.N.P.
Extended epidemic of HO disease in high-school-students
Lancet i (1971a) 1209 - 1211

92. WILKS S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks
Guy's Hospital Rep. 11 (1865) 56

93. WILLIAMS D.M., LYNCH R.E., CARTWRIGHT G.E.
Drug induced aplastic anemia
Seminars in Hematology Vol. 10, No. 3 (July) 1973

94. WONG F.M., GRACE W.J., ROTHINO A.
Amer. J. med. Sci 246 (1963) 678

95. YOUNG J.M. The thoracic in malignant disease
American Journal of Pathology 32 (1958) 253 - 261

Für die Stellung des Themas, die vielen Anregungen und freundlichen Hinweise sowie die kritische Durchsicht der Arbeit bin ich Herrn Dr. med. D. Huhn zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Frau Süß und Frau Maier für ihre freundliche Unterstützung im Archiv.

Lebenslauf

1951	am 15. Juli wurde ich, Claudia Croos, als Tochter von Anton Croos und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Ziehr, in Nürnberg geboren
1957	Einschulung in München-Harlaching in der Rotbuchen-Schule
1959	Besuch der Grundschule in München-Ottobrunn
1962	Aufnahme in das Neusprachliche Gymnasium der Benediktinerinnen auf Frauenchiemsee
1968	Besuch des Ludwig-Thoma-Gymnasiums in Prien/Chiemsee
1971	Abitur an derselben Schule Immatrikulation an der Ludwig-Maximilian-Universität in München für das Studienfach Biologie
1972	Studienfachwechsel, von da an Studium der Humanmedizin
1972	Vorphysikum
1974	Physikum
1975	Teil I des Staatsexamens nach der neuen AO
1976	Abschluß der Doktorarbeit
1977	Teil II des Staatsexamens Beginn des Praktischen Jahres
1978	am 17. und 18. April schriftliche Prüfung, am 9. Mai mündliche Prüfung des III. Abschnitts des Staatsexamens am 31. Mai Erteilung der Approbation

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177